

综述

鸢尾素与糖尿病微血管并发症

任怡帆¹, 司芹芹^{2*}¹长治医学院, 长治 046000; ²长治医学院附属和济医院内分泌科, 长治 046000)

摘要: 糖尿病微血管并发症是指糖尿病患者微循环发生不同程度的异常, 主要发生在肾脏、视网膜、神经组织等。鸢尾素是新发现的由运动调节的肌因子, 可以通过控制胰岛 β 细胞增殖与凋亡、增加骨骼肌葡萄糖摄取、改善胰岛素抵抗等方面拮抗高血糖。越来越多的证据表明, 鸢尾素在炎症、氧化应激、细胞自噬等方面发挥着积极作用, 有助于延缓糖尿病微血管并发症的发展。本文主要论述鸢尾素在糖尿病微血管并发症发生、发展中可能的作用机制, 旨在为糖尿病并发症寻找新的监测方式及治疗靶点。

关键词: 鸢尾素; 糖尿病微血管并发症; 糖尿病肾病; 糖尿病视网膜病变; 糖尿病周围神经病变

Irisin and diabetic microvascular complications

REN Yifan¹, SI Qinqin^{2*}¹Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China; ²Department of Endocrinology, Changzhi Medical College Affiliated Heji Hospital, Changzhi 046000, China)

Abstract: Diabetic microvascular complications refer to different degrees of microcirculation abnormalities in diabetic patients, mainly in the kidney, retina, nerve tissue and so on. Irisin is a newly discovered exercise-regulated muscle factor, which can antagonize hyperglycemia by controlling the proliferation and apoptosis of islet beta cells, increasing glucose uptake in skeletal muscle, and improving insulin resistance. More and more evidence shows that Irisin delays the progression of diabetic microvascular complications in terms of inflammation, oxidative stress and autophagy. This review mainly discusses the possible mechanism of Irisin in the occurrence and development of diabetic microvascular complications, in order to find new monitoring methods and therapeutic targets for diabetic complications.

Key Words: Irisin; diabetic microangiopathy; diabetic nephropathy; diabetic retinopathy; diabetic peripheral neuropathy

糖尿病(diabetes mellitus, DM)在全球范围内已经成为一个重大的公共卫生挑战。据估计, 2021年全球约有5.36亿成年人患有糖尿病, 预计到2045年这一数字将攀升至7.83亿^[1]。糖尿病微血管并发症(diabetic microvascular complication, DMC)包括糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)、糖尿

病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)和糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN), 是导致糖尿病患者生活质量下降和预期寿命缩短的关键因素。DMC不仅显著增加了医疗成本, 而且对社会经济造成了深远的影响。近年来, 随着对糖尿病及其并发症机制的深入了解, 一种

收稿日期: 2024-05-31

第一作者: E-mail: 2568628070@qq.com

*通信作者: E-mail: 530284631@qq.com

由肌肉分泌的因子——鸢尾素(Irisin)，因在调控能量代谢和抗炎方面的作用而受到广泛关注。Irisin是由Ⅲ型纤维连接蛋白结构域5(fibronectin type Ⅲ domain containing 5, *FNDC5*)基因编码的蛋白质，主要在运动状态下由肌肉组织产生。Irisin通过激活多个信号通路，在减轻炎症、抑制氧化应激和促进细胞自噬等方面展现出有益效果，成为预防和治疗DMC的潜在候选分子。尽管如此，Irisin在DMC中的确切作用机制及其作为监测和治疗靶点的潜力仍需进一步探究。鉴于此，本文系统回顾了Irisin在DMC发生、发展中的作用机制，以期为临床实践中DMC的早期检测、干预和新疗法的开发提供理论依据。

1 Irisin概况

Irisin是Boström等^[2]在2012年发现的一种由肌肉分泌的蛋白质分子。研究发现，Irisin主要分布在骨骼肌及脂肪组织，在小鼠模型中高达72%的Irisin来自肌肉组织，而剩余的28%可能来自脂肪组织^[3]。Irisin主要由骨骼肌中的*FNDC5*裂解后释放到血液中。研究证明，Irisin主要受过氧化物酶体增殖体激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 α , PGC-1 α)调节分泌^[2]。当身体处于运动状态时，PGC-1 α 的表达上升，进而促进*FNDC5*基因的表达，该基因编码的前体蛋白经过剪切后释放出Irisin。随后，Irisin进入血液循环并抵达其靶组织，如白色脂肪组织，与特定的受体结合，触发一系列生化反应，其中包括刺激解偶联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1)的表达。UCP1的上调促进了白色脂肪组织向棕色脂肪组织的转变，这种转变增加了线粒体的数量和效率，进而提高了氧气消耗率和能量代谢速率，最终有助于调控整体的能量平衡^[4]。Irisin不仅受运动调控，其循环水平还会因环境温度、饥饿以及昼夜节律的变化而发生变化^[5]。Irisin可以通过多种信号通路发挥生理作用，如p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、Wnt(wingless/integrated)信号通路、核因子红细胞系2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/硫

氧还蛋白结合蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)等。研究发现，Irisin通过p38MAPK信号通路参与成骨细胞的增殖和神经细胞分化，还可通过AMPK、PI3K/AKT等通路参与糖代谢^[6,7]。此外，在脂肪组织，Irisin一方面通过p38MAPK信号通路增加UCP1的表达，诱导白色脂肪褐变；另一方面通过Wnt信号通路抑制脂肪细胞分化和脂肪生成^[8]。

2 Irisin与糖尿病

2.1 Irisin抑制胰岛 β 细胞凋亡，促进胰岛 β 细胞增殖

胰岛 β 细胞功能受损导致的胰岛素分泌不足是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的特征之一。Irisin不仅可以通过调节凋亡途径中涉及的蛋白质水平来抑制胰岛 β 细胞的凋亡，还可以通过参与信号通路促进胰岛素的分泌。体外实验中，Irisin可以影响参与凋亡通路的蛋白质表达，如Irisin可使高糖诱导的胰岛细胞凋亡同胱氨酸蛋白-3(cysteine-specific proteinase, caspase-3)、caspase-9等促凋亡蛋白表达水平下调，B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma, Bcl-2)和Bcl-x等抗凋亡蛋白表达水平上调，逆转高糖诱导的胰岛 β 细胞凋亡^[9]。Irisin可以通过Nrf2-硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)/TXNIP、微小RNA-133a-3p/叉头状转录因子1(forkhead box o1, FOXO1)轴减轻高葡萄糖诱导的胰岛 β 细胞凋亡^[10,11]。Irisin也可通过激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK)/p38MAPK通路促进胰岛 β 细胞增殖，使胰岛素分泌增多，改善胰岛 β 细胞的功能^[9]。

2.2 Irisin增加骨骼肌葡萄糖摄取，改善胰岛素抵抗

Irisin可以通过p38MAPK信号通路以及AMPK的磷酸化，增加骨骼肌葡萄糖摄取，降低血糖水平。研究发现，Irisin可以通过p38MAPK信号通路，导致UCP1的表达水平上调，诱导白色脂肪棕色化，增加能量消耗，提高机体代谢率，促进骨骼肌摄取葡萄糖^[12]。此外，Irisin以浓度梯度依赖的方式促进AMPK的磷酸化，进而加强葡萄糖转运蛋白4型(glucose transporter 4, GLUT4)易位^[13]。胰

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是2型糖尿病的另一特征, Irisin可以通过多个途径改善IR。研究表明, Irisin可以通过p38MAPK逆转小鼠C2C12肌细胞IR^[14]。同时, 发现Irisin不仅可以显著增加自噬标记蛋白p62的降解, 还可以通过PGC-1 α 增强转录因子EB的核移位, 增强细胞自噬, 从而改善IR。研究发现, Irisin通过激活PI3K/AKT/FOXO1信号通路从而抑制Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR-4)/NF- κ B, 来减轻脂毒性诱导的胰岛 β 细胞的IR^[15]。

2.3 Irisin增强肠道屏障功能、减少胰岛免疫损伤

研究发现, 在新诊断的1型糖尿病患者和非肥胖糖尿病小鼠中存在受损的结肠肠道屏障, 这种损害伴有胰岛炎症并随年龄增长而恶化^[16]。Sun等^[17]使用脂多糖诱导的结肠炎模型揭示了脂多糖对结肠细胞Irisin表达、分泌和屏障功能的剂量依赖性, 同时外源性Irisin减轻了胰岛炎症, 增强了能量消耗, 且其作用机制可能与肠道微生物群结构有关。研究还观察到, 在接受Irisin治疗的小鼠中, *Bacteroidaceae*(已知释放脂多糖的微生物)的数量显著下降, 而*Limosilactobacillus*(在炎症性肠病中发挥保护作用的微生物)数量增加。综上所述, Irisin能够调节肠道菌群结构、增强肠道屏障功能, 从而延缓1型糖尿病的发病, 这些发现为Irisin在1型糖尿病中的潜在治疗作用提供了新的见解。

3 Irisin与DMC

目前认为, DMC的发生与炎症激活、氧化应激、晚期糖基化产物(advanced glycation end products, AGEs)、细胞自噬等方面相关。Irisin目前已被证实可以通过参与上述过程对DMC产生影响。Irisin一方面可以通过抑制MAPK磷酸化, 下调TLR-4/骨髓分化初级反应蛋白88通路, 从而抑制NF- κ B的磷酸化, 减少炎症因子转录, 减少分泌, 从而达到抗炎目的^[18]; 另一方面, 可以减轻AGEs诱导的内皮细胞炎症^[19]。另外, 研究发现, NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体参与激活炎症级联反应, 而Irisin可以通过激活Nrf2-Trx/TXNIP信号通路抑制氧化

应激和NLRP3表达, 而NLRP3表达水平的下降可以减轻血管内皮细胞的损伤, 表明Irisin可能对DMC具有血管保护和抗炎作用^[20,21]。

3.1 Irisin与糖尿病周围神经病变

DPN是T2DM常见慢性并发症, 患病率约为71.2%, 是导致糖尿病足溃疡、感染、坏疽甚至截肢的危险因素。DPN是由于神经退行性病变影响躯体感觉系统, 从而出现痛性神经病变, 最常见损害是腿部和脚部的神经, 并且会改变中枢系统对疼痛的感知。近年来的普遍观点是运动具有神经保护作用, 而Irisin作为新发现的与运动相关的肌肉因子, 与DPN之间存在密切关系。动物实验发现, 通过对糖尿病大鼠进行8周的运动实验, 运动组的大鼠较非运动组的大鼠的Irisin水平升高, 疼痛阈值下降, 这种改变表明Irisin的升高可能对于神经具有保护作用^[22]。星形胶质细胞已被证明对于改善糖尿病患者认知、记忆功能存在益处。Wang等^[23]发现, Irisin可以通过调节星形胶质细胞对神经元发挥神经保护作用。研究表明, Irisin可以通过血脑屏障进入中枢神经, 并通过AKT/ERK信号通路保护神经^[24]。马学芹等^[25]发现, DPN患者血清Irisin水平较单纯T2DM患者降低。进一步将DPN分为痛性神经病变亚组和非痛性神经病变亚组, 发现血清Irisin水平与疼痛程度呈负相关, 提示疼痛程度越重, 病情越严重, 血清Irisin水平越低, 表明Irisin与DPN患者的疼痛程度和病情进展有关, 意味着Irisin可能作为DPN患者病情变化的一个潜在预测因子。总之, Irisin与DPN存在相关性, 可能参与了痛性神经病变的发生发展。但目前关于Irisin与DPN机制的研究较少, 仍需进一步研究。而Irisin的潜在神经保护作用, 在未来也将成为治疗DPN的一种可能的方法。

3.2 Irisin与DKD

DKD是终末期肾病的主要原因之一, 并且其发病率在全球范围内呈上升趋势。DKD的病变包括系膜基质增宽、肾小球硬化、足细胞丢失、肾小管萎缩、细胞凋亡、肾脏炎症浸润和肾小管间质纤维化(tubulointerstitial fibrosis, TIF)。目前, 研究认为, DKD的主要病理生理学是TIF^[26]。TIF的发生主要受炎症、高血压、高血糖、上皮间质转化的影响, 其中以上皮间质转化为主。Yang

等^[27]对糖尿病小鼠注射过表达的FNDC5质粒,发现这种方式可以通过抑制Smad4/ β -catenin信号通路来改善TIF的程度,从而逆转高糖状态下的肾脏形态特征。目前的观点认为,有氧体育锻炼对于DKD具有保护作用。Formigari等^[28]发现,在对运动后的糖尿病大鼠注射Irisin抑制剂后,运动产生的肾脏保护作用会减弱,提示Irisin对于DKD的保护具有重要意义。同时,还发现Irisin可能会与肾脏表面某些受体结合从而激活AMPK激酶,而AMPK激酶的激活被认为是治疗DKD的潜在策略,这为Irisin治疗DKD提供了新思路。另一方面,足细胞的自噬作用也被认为是DKD的保护因素^[29]。Lai等^[30]通过分别对糖尿病小鼠和对照组小鼠注射Irisin和无菌磷酸盐缓冲液,对它们的肾皮质组织样本进行分析后发现,Irisin可以恢复因高血糖而受损的肾脏足细胞的自噬通量。同时,蛋白免疫印迹法发现,Irisin可以降低足细胞中PI3K、AKT和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的磷酸化水平,抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路以提高足细胞自噬。一项临床荟萃分析提示,DKD患者的血清Irisin水平明显低于非DKD患者^[31],而Magrswarir等^[32]得出了DKD患者血清Irisin水平高于单纯T2DM患者的结论。一项关于176名T2DM患者的研究发现,正常蛋白尿和微量蛋白尿的血清Irisin水平不存在差异,而大量蛋白尿的T2DM患者血清Irisin水平显著下降^[33]。但Shelbaya等^[34]研究提示,微量蛋白尿和大量蛋白尿的DKD患者血清Irisin并无明显差异。可见,Irisin可能通过多种信号通路来实现肾脏保护作用。综上所述,Irisin可以通过多个方面来延缓DKD的进展,虽然其与DKD的相关性以及不同程度蛋白尿DKD患者的相关性还存在争议,但不可否认的是,Irisin在DKD的预防和治疗领域展现出良好的潜力。继续深入研究Irisin的作用机制或许可以将其作为未来防治DKD的有效策略之一。

3.3 Irisin与DR

DR是糖尿病特异性的临床普遍的微血管并发症,主要表现为眼底的片状渗出及出血,也是导致失明的常见原因。DR主要分为增殖期病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)与非增殖期病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)。

目前研究认为,DR的发病与炎症密不可分。Wang等^[35]发现,炎症因子白细胞介素17A(interleukin 17A, IL-17A)是NPDR的独立危险因素,而Irisin可通过其潜在的抗IL-17A的作用来预防NPDR的发生。结合之前关于IL-17A和Irisin与PDR的相关性研究,提示了Irisin通过抗炎作用参与了DR的发生和发展^[36,37]。姚杨等^[38]通过对240名T2DM患者进行DR分组后发现,Irisin与DR患者血脂水平及糖化血红蛋白水平存在负相关,提示Irisin水平的降低导致糖脂代谢紊乱,加重血管内皮细胞损伤,从而导致DR进展,DR的发展又进一步导致Irisin水平的降低。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)目前被认为是DR的重要预后指标,抗VEGF药物也是治疗DR的一类新型药物。一项关于VEGF、Irisin和DR的研究发现,血清VEGF水平与Irisin水平存在负相关^[39],表明外源性补充Irisin可能成为治疗DR的新型手段。总之,Irisin不仅与DR的炎症过程有关,还可能通过调节糖脂代谢和VEGF活性来影响DR的进程,为DR的预防和治疗提供了新的视角和潜在的治疗靶点。

4 总结

糖尿病是当前危害公众健康的重大问题,由其带来的微血管并发症更成为糖尿病患者致死致残的重要因素。作为新型肌因子,Irisin参与的p38MAPK通路、Wnt通路、PI3K/AKT通路作为糖脂代谢、炎症激活、细胞凋亡的信号通路,均在DMC中发挥着关键作用。本文综述了Irisin与DMC发生发展的关系,探讨了Irisin与DMC之间存在相关性,为早期筛查及治疗DMC研究提供思路。当前Irisin与DMC已成为研究热点,以上研究结果证实,Irisin广泛参与了DMC的生理病理过程,但仍有部分蛋白质、分子、信号通路干预DMC的机制尚不清楚,并且目前缺少Irisin治疗DMC的临床试验,缺乏其与特殊类型糖尿病之间的研究,这些都需要进一步探索。

参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. [Diabetes Res](#)

- Clin Pract*, 2022, 183: 109119
- [2] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 2012, 481 (7382): 463-468
 - [3] Roca-Rivada A, Castela C, Senin LL, et al. FNDC5/Irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60563
 - [4] Li H, Zhang Y, Wang F, et al. Effects of Irisin on the differentiation and browning of human visceral white adipocytes. *Am J Transl Res*, 2019, 11(12): 7410-7421
 - [5] Anastasilakis AD, Polyzos SA, Saridakis ZG, et al. Circulating irisin in healthy, young individuals: day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(9): 3247-3255
 - [6] Hankir MK, Klingenspor M. Brown adipocyte glucose metabolism: a heated subject. *EMBO Rep*, 2018, 19(9): e46404
 - [7] Xin C, Liu J, Zhang J, et al. Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway. *Int J Obes*, 2016, 40(3): 443-451
 - [8] Ma EB, Sahar NE, Jeong M, et al. Irisin exerts inhibitory effect on adipogenesis through regulation of Wnt signaling. *Front Physiol*, 2019, 10: 1085
 - [9] Liu S, Du F, Li X, et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175498
 - [10] Li T, Yang J, Tan A, et al. Irisin suppresses pancreatic β cell pyroptosis in T2DM by inhibiting the NLRP3-GSDMD pathway and activating the Nrf2-Trx/TXNIP signaling axis. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15(1): 239
 - [11] Tan A, Li T, Yang J, et al. Irisin attenuates pyroptosis in high glucose-induced pancreatic beta cells via the miR-133a-3p/FOXO1 axis. *Endokrynol Pol*, 2023, 74(3): 277-284
 - [12] Rabiee F, Lachinani L, Ghaedi S, et al. New insights into the cellular activities of Fndc5/Irisin and its signaling pathways. *Cell Biosci*, 2020, 10(1): 51
 - [13] Tups A, Benzler J, Sergi D, et al. Central regulation of glucose homeostasis. *Compr Physiol*, 2017, 7(2): 741-764
 - [14] Ye X, Shen YM, Ni C, et al. Irisin reverses insulin resistance in C2C12 cells via the p38-MAPK-PGC-1 α pathway. *Peptides*, 2019, 119: 170120
 - [15] Zheng S, Chen N, Kang X, et al. Irisin alleviates FFA induced β -cell insulin resistance and inflammatory response through activating PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway. *Endocrine*, 2022, 75(3): 740-751
 - [16] Neu J, Reverte CM, Mackey AD, et al. Changes in intestinal morphology and permeability in the bioBreeding rat before the onset of type 1 diabetes. *J pediatric gastroenterol nutr*, 2005, 40(5): 589-595
 - [17] Sun Y, Wang Y, Lin Z, et al. Irisin delays the onset of type 1 diabetes in NOD mice by enhancing intestinal barrier. *Int J Biol Macromol*, 2024, 265: 130857
 - [18] Mazur-Bialy AI, Pocheć E, Zarawski M. Anti-inflammatory properties of irisin, mediator of physical activity, are connected with TLR4/MyD88 signaling pathway activation. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 701
 - [19] Deng X, Huang W, Peng J, et al. Irisin alleviates advanced glycation end products-induced inflammation and endothelial dysfunction via inhibiting ROS-NLRP3 inflammasome signaling. *Inflammation*, 2018, 41(1): 260-275
 - [20] Zhu D, Zhang X, Wang F, et al. Irisin rescues diabetic cardiac microvascular injury via ERK1/2/Nrf2/HO-1 mediated inhibition of oxidative stress. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109170
 - [21] Xin C, Zhang J, Hao N, et al. Irisin inhibits NLRP3 inflammasome activation in HG/HF incubated cardiac microvascular endothelial cells with H/R injury. *Micro-circulation*, 2022, 29(8): e12786
 - [22] Kalkan ÖF, Aktaş O, Sürmeneli YE, et al. Does irisin has neuroprotective effect against diabetes induced neuropathy in male rats? *Arch Physiol Biochem*, 2023, 129(2): 439-448
 - [23] Wang K, Li H, Wang H, et al. Irisin exerts neuroprotective effects on cultured neurons by regulating astrocytes. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 1-7
 - [24] Lourenco MV, Frozza RL, de Freitas GB, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med*, 2019, 25(1): 165-175
 - [25] 马学芹, 刘翠明, 唐正和, 等. 血清鸢尾素与2型糖尿病周围神经病变相关性的研究. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30 (3): 208-213
 - [26] Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol*, 2012, 74(1): 351-375
 - [27] Yang Z, Wei J, Wang Y, et al. Irisin ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis by regulating the Smad4/ β -catenin pathway in diabetic mice. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16: 1577-1593
 - [28] Formigari GP, Dátalo MN, Vareda B, et al. Renal protection induced by physical exercise may be mediated by the irisin/AMPK axis in diabetic nephropathy. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 9062
 - [29] Fang L, Zhou Y, Cao H, et al. Autophagy attenuates diabetic glomerular damage through protection of hyperglycemia-induced podocyte injury. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60546

- [30] Lai W, Luo D, Li Y, et al. Irisin ameliorates diabetic kidney disease by restoring autophagy in podocytes. *FASEB J*, 2023, 37(10): e23175
- [31] Gan W, Chen W, Li T, et al. Circulating irisin level in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(6): 1295-1302
- [32] Mageswari R, Sridhar MG, Nandeesha H, et al. Irisin and visfatin predicts severity of diabetic nephropathy. *Ind J Clin Biochem*, 2019, 34(3): 342-346
- [33] 张又之, 梁泽容, 肖娟, 等. 糖尿病肾脏疾病患者血清几丁质酶1、鸢尾素水平变化及影响因素的研究. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(6): 409-412
- [34] Shelbaya S, Abu Shady MM, Nasr MS, et al. Study of irisin hormone level in type 2 diabetic patients and patients with diabetic nephropathy. *Curr Diabetes Rev*, 2018, 14(5): 481-486
- [35] Wang C, Wang L, Liu J, et al. Irisin modulates the association of interleukin-17A with the presence of non-proliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Endocrine*, 2016, 53(2): 459-464
- [36] Hu W, Wang R, Li J, et al. Association of irisin concentrations with the presence of diabetic nephropathy and retinopathy. *Ann Clin Biochem*, 2016, 53(1): 67-74
- [37] Chernykh VV, Varvarinsky EV, Smirnov EV, et al. Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Ind J Ophthalmol*, 2015, 63(1): 33-36
- [38] 姚杨, 胡皓铭, 张子扬, 等. 不同程度2型糖尿病合并视网膜病变患者血清25羟维生素D、鸢尾素水平比较及意义. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(7): 521-524
- [39] Abu-Yaghi NE, Abu Tarboush NM, Abojaradeh AM, et al. Relationship between serum vascular endothelial growth factor levels and stages of diabetic retinopathy and other biomarkers. *J Ophthalmol*, 2020, 2020: 1-7