

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.24.022

糖尿病并发特发性膜性肾病患者血清 CXCL16、Nrf2 水平及其临床意义

苏 莉,张 鑫,刘媛媛,王 法,霍延红[△]

解放军总医院第七医学中心肾脏病科,北京 100010

摘要:目的 探讨糖尿病并发特发性膜性肾病(IMN)患者血清 CXCL16、核转录因子 E2 相关因子 2(Nrf2)水平及其临床意义。**方法** 选取 2022 年 5 月至 2024 年 5 月该院收治的 106 例糖尿病并发 IMN 患者作为病例组,另选同期 109 例糖尿病患者作为对照组。收集患者临床资料,检测血清 CXCL16、Nrf2 水平。采用 Pearson 相关分析糖尿病并发 IMN 患者血清 CXCL16、Nrf2 水平与清蛋白、肾功能指标及炎症因子的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析糖尿病患者并发 IMN 的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CXCL16、Nrf2 对糖尿病患者并发 IMN 的诊断效能。**结果** 病例组血清 CXCL16 水平高于对照组($P<0.05$),Nrf2 水平低于对照组($P<0.05$)。与对照组相比,病例组血肌酐、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、血清抗磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体水平及尿蛋白/肌酐比值升高($P<0.05$),清蛋白水平、估计肾小球滤过率(eGFR)下降($P<0.05$)。糖尿病并发 IMN 患者血清 CXCL16 水平与清蛋白、eGFR 呈负相关($P<0.05$),与尿蛋白/肌酐比值、血肌酐、TNF- α 、IL-6 呈正相关($P<0.05$),血清 Nrf2 水平与清蛋白、eGFR 呈正相关($P<0.05$),与尿蛋白/肌酐比值、血肌酐、TNF- α 、IL-6 呈负相关($P<0.05$)。血清 CXCL16 水平升高、尿蛋白/肌酐比值升高是糖尿病并发 IMN 的危险因素($P<0.05$),血清 Nrf2 水平升高是保护因素($P<0.05$)。血清 CXCL16、Nrf2 单项及联合诊断糖尿病患者并发 IMN 的曲线下面积(AUC)分别为 0.812、0.804、0.880,2 项指标联合诊断的 AUC 显著大于各单项指标诊断的 AUC($Z_{\text{CXCL16-2项联合}}=2.622$, $Z_{\text{Nrf2-2项联合}}=2.877$,均 $P<0.05$)。病例组Ⅲ~Ⅳ期患者血清 CXCL16 水平高于Ⅰ~Ⅱ期($P<0.05$),血清 Nrf2 水平低于Ⅰ~Ⅱ期($P<0.05$)。**结论** 糖尿病并发 IMN 患者血清 CXCL16 水平升高,血清 Nrf2 水平下降,其水平变化与疾病发生、发展密切相关,2 项联合检测对糖尿病并发 IMN 具有重要的辅助诊断价值。

关键词:糖尿病; 特发性膜性肾病; 核转录因子 E2 相关因子 2; CXCL16; 肿瘤坏死因子- α

中图法分类号:R587.2;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)24-3434-06

Serum CXCL16 and Nrf2 levels and their clinical significance in patients with diabetes mellitus complicated by idiopathic membranous nephropathy

SU Li, ZHANG Xin, LIU Yuanyuan, WANG Fa, HUO Yanhong[△]

Department of Nephrology, the Seventh Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100010, China

Abstract: Objective To investigate serum levels of C-X-C motif chemokine ligand 16 (CXCL16) and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) in patients with diabetes mellitus complicated by idiopathic membranous nephropathy (IMN), and to evaluate their clinical significance. **Methods** A total of 106 patients with diabetes mellitus complicated by IMN treated at this hospital From May 2022 to May 2024 were selected as the case group, and 109 contemporaneous patients with diabetes mellitus were selected as the control group. Clinical data were collected, and serum CXCL16 and Nrf2 levels were measured. Pearson correlation analysis was performed to assess the relationships of serum CXCL16 and Nrf2 with albumin, renal function parameters and inflammatory markers in patients with diabetes mellitus complicated by IMN. Multivariable Logistic regression was used to identify risk factors for patients with diabetes mellitus complicated by IMN. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the diagnostic performance of serum

作者简介:苏莉,女,主治医师,主要从事肾脏病方向的研究。[△] **通信作者,** E-mail:13691110882@139.com。

引用格式:苏莉,张鑫,刘媛媛,等.糖尿病并发特发性膜性肾病患者血清 CXCL16、Nrf2 水平及其临床意义[J]. 检验医学与临床, 2025, 22 (24):3434-3439.

CXCL16 and Nrf2 for patients with diabetes mellitus complicated by IMN. **Results** Serum CXCL16 level was higher in the case group than that in the control group ($P < 0.05$), whereas Nrf2 level was lower ($P < 0.05$). Relative to the control group, serum creatinine, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), serum anti-PLA2R antibody and the urine protein-to-creatinine ratio (UPCR) were increased ($P < 0.05$), while serum albumin and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) were decreased ($P < 0.05$). In patients with diabetes mellitus complicated by IMN, serum CXCL16 was negatively correlated with albumin and eGFR ($P < 0.05$) and was positively correlated with UPCR, serum creatinine, TNF- α and IL-6 ($P < 0.05$). Serum Nrf2 was positively correlated with albumin and eGFR ($P < 0.05$) and was negatively correlated with UPCR, serum creatinine, TNF- α and IL-6 ($P < 0.05$). Elevated serum CXCL16 and increased UPCR were identified as risk factors for diabetes mellitus complicated by IMN ($P < 0.05$), whereas elevated Nrf2 was a protective factor ($P < 0.05$). The area under the curves (AUCs) for CXCL16, Nrf2 and their combination in diagnosing diabetes mellitus complicated by IMN were 0.812, 0.804, and 0.880 respectively; the AUC of the two-marker combination was significantly greater than those of either single marker ($Z_{\text{CXCL16-combination}} = 2.622$; $Z_{\text{Nrf2-combination}} = 2.877$, both $P < 0.05$). In the case group, serum CXCL16 levels in stage III–IV disease were higher than those in stage I–II ($P < 0.05$), whereas Nrf2 levels were lower ($P < 0.05$). **Conclusion** In patients with diabetes mellitus complicated by IMN, serum CXCL16 level is elevated and serum Nrf2 level is decreased; these changes are closely associated with disease onset and progression. Combined measurement of the two markers provides important adjunctive diagnostic value for diabetes mellitus complicated by IMN.

Key words: diabetes mellitus; idiopathic membranous nephropathy; nuclear factor erythroid 2-related factor 2; C-X-C motif chemokine ligand 16; tumor necrosis factor- α

近年来,随着全球 2 型糖尿病发病率的不断上升,糖尿病并发肾病患者也逐年增多^[1-2]。膜性肾病(MN)是一种自身免疫性疾病,特征为免疫复合物沉积、补体介导的蛋白尿增加及肾衰竭风险增加^[3]。其中约 80% 的 MN 无法通过继发性因素识别,称为特发性膜性肾病(IMN),IMN 是引起成人肾病综合征的常见原因之一^[4]。少数 IMN 患者可自行缓解,但是多数患者会进展至终末期肾病,甚至死亡^[5]。目前,诊断 IMN 的金标准为肾活检,然而,肾穿刺存在成本高、耗时长、侵入性等局限性^[6]。寻找特定的、非侵入性的生物标志物对糖尿病并发 IMN 患者的临床诊断具有重要意义。CXC 趋化因子配体 16(CXCL16)是一种趋化因子,属于 ELR-CXC 亚家族,与自身免疫性疾病进展、预后有关^[7]。研究显示,MN 组织中 CXCL16 表达上调,可诱导足细胞凋亡^[8]。核转录因子 E2 相关因子 2(Nrf2)是一种转录因子,可调节氧化应激反应,保护细胞免受氧化损伤。在慢性肾病中,Nrf2 水平与炎症、肾纤维化、线粒体代谢有关^[9]。基于既往研究,血清 CXCL16、Nrf2 水平可能与糖尿病并发 IMN 有关,因此本研究通过测定糖尿病并发 IMN 患者血清 CXCL16、Nrf2 水平,探讨其与糖尿病并发 IMN 的关系及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2022 年 5 月至 2024 年 5

月收治的 106 例糖尿病并发 IMN 患者作为病例组,根据病理分期^[10]分为 I~II 期组(66 例)、III~IV 期组(40 例)。另选择同期 109 例 2 型糖尿病患者作为对照组。病例组纳入标准:(1)符合全球 IMN 临床诊断标准^[11];(2)符合 2 型糖尿病诊断标准^[12];(3)首次通过肾穿刺活检确诊 IMN。对照组纳入标准:符合 2 型糖尿病诊断标准^[12]。排除标准:(1)病例组患者 IMN 发病时间早于糖尿病确诊时间;(2)合并系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病;(3)合并脏器(心、肝)功能丧失;(4)合并肾癌、甲状腺癌、肺癌等恶性肿瘤;(5)合并精神类疾病(抑郁症、躁郁症等),难以配合本研究;(6)既往长期使用糖皮质激素或其他免疫抑制剂;(7)处于妊娠期。本研究已通过本院医学伦理委员会审批[审批号:2022 伦审第(067)号],患者及家属知悉本研究内容并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集所有研究对象的基线资料,包括年龄、性别、口服降糖药情况、体质指数(BMI)、糖尿病病史、是否发生糖尿病视网膜病变、水肿情况、收缩压、舒张压等。收集外周血、晨尿后,检测并记录患者空腹胰岛素、糖化血红蛋白、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)、清蛋白、肾功能指标[尿蛋白/肌酐比值、血肌酐、尿素氮、估计肾小球滤

过率(eGFR)]、总胆红素、血清抗磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)等指标。

1.2.2 血清 CXCL16、Nrf2 水平检测 所有研究对象于入院后次日清晨抽取空腹 8 h 的肘静脉血 3~5 mL,2 000 r/min 离心 25 min[离心半径 15 cm;型号:Centrifuge 5702,艾本德(上海)国际贸易有限公司]后吸取血清,放置于-80 ℃冰箱(型号:TDE60040LV,赛默飞世尔科技)中待用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 CXCL16(货号:E-EL-H6009,武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)、Nrf2(货号:CSB-EL015752HU,武汉华美生物工程有限公司)水平。提前将试剂放置于 4 ℃冰盒解冻,配制标准品溶液,分别添加 100 μL 血清样品与标准品于 96 孔板中,严格按照说明书流程依次添加相应试剂,孵育结束后加入终止液,并在 15 min 内使用酶标仪检测 450 nm 处的吸光度,绘制 CXCL16、Nrf2 的标准品曲线,计算各指标水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件处理和分析数据。采用 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验,对符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析糖尿病并发 IMN 患者血清 CXCL16、Nrf2 水平与清蛋白、肾功能指标及炎症因子的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析糖尿病患者并发

IMN 的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CXCL16、Nrf2 对糖尿病患者并发 IMN 的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 CXCL16、Nrf2 水平比较 与对照组相比,病例组血清 CXCL16 水平升高($P < 0.05$),Nrf2 水平降低($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组血清 CXCL16、Nrf2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CXCL16(ng/mL)	Nrf2(pg/mL)
对照组	109	3.75±0.54	1.34±0.23
病例组	106	4.41±0.67	1.12±0.21
<i>t</i>		-7.963	7.328
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 2 组基线资料比较 与对照组相比,病例组血肌酐、抗 PLA2R 抗体、TNF-α、IL-6 水平及尿蛋白/肌酐比值升高($P < 0.05$),清蛋白水平、eGFR 降低($P < 0.05$)。2 组年龄、性别、口服降糖药比例、糖尿病病史、糖尿病视网膜膜病变比例等资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 病例组血清 CXCL16、Nrf2 水平与清蛋白、肾功能指标及炎症因子的相关性 病例组血清 CXCL16 水平与清蛋白、eGFR 呈负相关($P < 0.05$),与尿蛋白/肌酐比值、血肌酐、TNF-α、IL-6 水平呈正相关($P < 0.05$);血清 Nrf2 水平与清蛋白、eGFR 呈正相关($P < 0.05$),与尿蛋白/肌酐比值、血肌酐、TNF-α、IL-6 呈负相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组基线资料比较[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	对照组(<i>n</i> =109)	病例组(<i>n</i> =106)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄>60 岁	59(54.13)	57(53.77)	0.003	0.958
男	62(56.88)	54(50.94)	0.763	0.383
口服降糖药	36(33.03)	41(38.68)	0.747	0.388
BMI>25 kg/m ²	15(13.76)	19(17.92)	0.700	0.403
糖尿病病史(年)	5.12±0.65	5.26±0.67	1.555	0.121
糖尿病视网膜病变	9(8.26)	7(6.60)	0.213	0.644
水肿	65(59.63)	68(64.15)	0.465	0.495
收缩压(mmHg)	131.25±19.84	134.06±20.16	1.030	0.304
舒张压(mmHg)	79.53±9.47	81.26±9.85	1.313	0.191
空腹胰岛素(mIU/L)	7.78±0.93	8.01±0.97	1.775	0.077
糖化血红蛋白(%)	6.54±0.87	6.73±0.85	1.619	0.107
TC(mmol/L)	6.01±0.84	6.22±0.91	1.759	0.080
TG(mmol/L)	2.17±0.31	2.23±0.35	1.332	0.184

续表 2 2 组临床资料比较 2 组基线资料比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

项目	对照组(<i>n</i> =109)	病例组(<i>n</i> =106)	χ^2/t	<i>P</i>
HDL-C(mmol/L)	1.18±0.16	1.21±0.19	1.254	0.211
LDL-C(mmol/L)	3.64±0.47	3.75±0.51	1.645	0.101
清蛋白(g/L)	35.29±5.36	32.16±5.74	4.134	<0.001
血肌酐(μmol/L)	76.19±9.35	104.92±12.72	18.907	<0.001
尿素氮(mmol/L)	7.95±1.01	8.04±1.08	0.631	0.529
尿蛋白/肌酐比值(mg/g)	9.47±2.64	61.01±16.78	65.811	<0.001
eGFR(mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	98.47±11.32	69.15±10.06	20.088	<0.001
总胆红素(μmol/L)	16.32±2.18	15.84±2.36	1.548	0.123
TNF-α(pg/mL)	27.32±3.94	29.16±4.02	3.388	0.001
IL-6(pg/mL)	517.34±62.15	598.06±72.72	8.739	<0.001
血清抗 PLA2R 抗体(ng/mL)	48.44±6.26	58.15±10.78	8.104	<0.001

表 3 病例组血清 CXCL16、Nrf2 水平与清蛋白、肾功能指标及炎症因子的相关性

项目	CXCL16		Nrf2	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
清蛋白	-0.524	<0.001	0.572	<0.001
尿蛋白/肌酐比值	0.557	<0.001	-0.604	<0.001
血肌酐	0.662	<0.001	-0.639	<0.001
eGFR	-0.649	<0.001	0.597	<0.001
IL-6	0.554	<0.001	-0.603	<0.001
TNF-α	0.583	<0.001	-0.628	<0.001

2.4 糖尿病患者并发 IMN 影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以糖尿病患者是否并发 IMN(是=1,否=0)为因变量,将表 1、2 中 *P*<0.05 的指标(因

抗 PLA2R 抗体可诊断 IMN,故排除)作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析(逐步向前法)。结果显示,血清 CXCL16 水平升高、尿蛋白/肌酐比值升高是糖尿病并发 IMN 的危险因素(*P*<0.05),Nrf2 水平升高是保护因素(*P*<0.05)。见表 4。

2.5 血清 CXCL16、Nrf2 诊断糖尿病患者并发 IMN 的效能 以血清 CXCL16、Nrf2 为检验变量,糖尿病患者是否并发 IMN 作为状态变量(是=1,否=0),绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 CXCL16、Nrf2 单项及联合诊断糖尿病患者并发 IMN 的曲线下面积(AUC)分别为 0.812、0.804、0.880,2 项联合诊断的 AUC 更大($Z_{\text{CXCL16-2项联合}}=2.622, Z_{\text{Nrf2-2项联合}}=2.877$,均 *P*<0.05)。见表 5、图 1。

表 4 糖尿病患者并发 IMN 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	OR 的 95%CI
尿蛋白/肌酐比值	实测值	1.053	0.428	6.056	0.014	2.867	1.239~6.634
CXCL16	实测值	1.200	0.394	9.271	0.002	3.319	1.533~7.184
Nrf2	实测值	-1.013	0.378	7.187	0.007	0.363	0.173~0.761

表 5 血清 CXCL16、Nrf2 诊断糖尿病患者并发 IMN 的效能

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	<i>P</i>
CXCL16	4.22 ng/mL	0.812(0.775~0.869)	66.98	84.40	0.514	<0.001
Nrf2	1.19 pg/mL	0.804(0.745~0.862)	83.96	66.97	0.509	<0.001
2 项联合	—	0.880(0.837~0.924)	92.45	66.06	0.585	<0.001

注:—表示无数据。

2.6 不同分期糖尿病并发 IMN 患者血清 CXCL16、Nrf2 水平比较 与Ⅰ~Ⅱ期组相比,Ⅲ~Ⅳ期组血清 CXCL16 水平升高(*P*<0.05),Nrf2 水平降低(*P*<0.05)。见表 6。

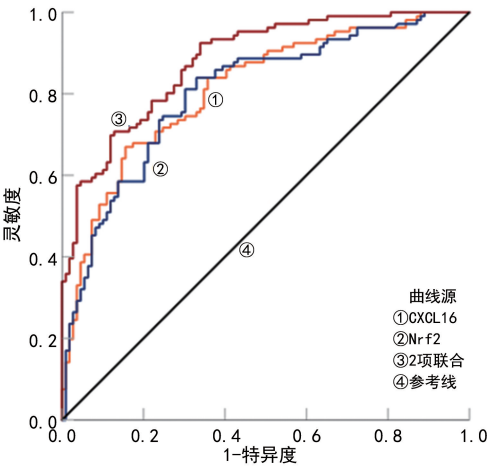


图 1 血清 CXCL16、Nrf2 诊断糖尿病患者并发 IMN 的 ROC 曲线

表 6 不同分期糖尿病并发 IMN 患者血清 CXCL16、Nrf2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CXCL16(ng/mL)	Nrf2(pg/mL)
I ~ II 期组	66	4.02 ± 0.64	1.21 ± 0.23
III ~ IV 期组	40	5.06 ± 0.73	0.98 ± 0.18
t		-7.687	5.398
P		<0.001	<0.001

3 讨 论

IMN 是终末期肾病的重要原因之一。近年来,在原发性肾小球疾病中,IMN 构成比显著升高^[13]。我国的一项糖尿病并发肾病研究结果显示,非糖尿病肾病中 MN 所占比例为 39.3%,在临床上较为多见,给社会经济、公共卫生造成严重的负担^[14]。目前,糖尿病患者发生 IMN 的发病机制复杂,多采用肾活检穿刺结果作为诊断依据,但是肾活检存在一定的局限性,且对有禁忌证的患者风险较大^[6]。因此,寻找血清标志物用于辅助诊断糖尿病并发 IMN,有助于临床诊断与决策。

CXCL16 在免疫细胞(如树突状细胞、单核细胞、巨噬细胞)中表达,存在跨膜与可溶性 2 种形式。在自身免疫性疾病中,跨膜 CXCL16 可促进免疫细胞与内皮细胞黏附;可溶性 CXCL16 通过调控表达 CXCR6 的白细胞的迁移与募集,促进肾间质纤维化^[15]。已有研究证明 CXCL16 在肾脏炎症中扮演趋化因子、黏附因子、纤维化因子等重要角色^[16]。此外,抑制 CXCL16 表达同样有助于抑制自身免疫性糖尿病的发生^[17]。CHEN 等^[18]研究显示,原发性肾病综合征患儿肾组织 CXCL16 表达上调,可减少足细胞增殖,增加足细胞迁移、凋亡、上皮间充质转化。本研究结果显示,糖尿病并发 IMN 患者血清 CXCL16 水平高于单纯糖尿病患者,且 III ~ IV 期高于 I ~ II 期,提示血清 CXCL16 可能参与糖尿病并发 IMN 的发生、发

展。本研究还发现,血清 CXCL16 水平与清蛋白、eGFR 呈负相关,与尿蛋白/肌酐比值、血肌酐、TNF-α、IL-6 呈正相关,提示血清 CXCL16 水平改变可能与糖尿病并发 IMN 患者肾功能损伤、炎症因子异常有关。结合其在肾脏疾病中的作用,CXCL16 有望成为潜在的干预靶点,未来研究可探索通过调控 CXCL16 是否能够改善肾功能、减轻炎症反应。分析血清 CXCL16 在糖尿病患者 IMN 发病中的作用机制:在炎症刺激下,足细胞与肾小管上皮细胞的 CXCL16 表达上调并释放入循环,导致血清 CXCL16 水平升高;CXCL16 与其受体 CXCR6 相互作用,可能促进表达 CXCR6 的白细胞的迁移与募集,参与 IMN 的发生与进展;此外,CXCL16/CXCR6 轴可能通过调节免疫细胞,影响成纤维细胞的增殖与活化,导致肾功能下降^[15]。

Nrf2 位于染色体 2q31 区域,可作为氧化还原调节剂,参与调控氧化应激、炎症、纤维化等,与糖尿病并发症密切相关^[19]。LI 等^[20]研究发现,糖尿病肾病小鼠 Nrf2 水平下降,药物处理后上调 Nrf2 水平可抑制糖尿病相关的细胞死亡,延缓糖尿病肾病进展。该研究进一步验证 Nrf2 在糖尿病并发症中的作用机制,Nrf2 敲除小鼠肾小球毛细血管扩张,系膜细胞溶解增强,远端肾小管扩张;此外,Nrf2 敲除还可引起肾脏炎症加重,巨噬细胞浸润增多。动物实验表明,Nrf2/血红素加氧酶(HO-1)通路参与 IMN 小鼠足细胞凋亡、蛋白尿等病理学过程^[21-22]。WANG 等^[23]研究显示,IMN 患者血清 Nrf2 水平呈下降趋势,提示 Nrf2 水平异常可能与 IMN 发病有关。本研究结果显示,糖尿病并发 IMN 患者血清 Nrf2 水平低于单纯糖尿病患者,且 III ~ IV 期低于 I ~ II 期,提示血清 Nrf2 与糖尿病并发 IMN 的发生、发展有关。此外,本研究发现,血清 Nrf2 水平与清蛋白、eGFR 呈正相关,与尿蛋白/肌酐比值、血肌酐、TNF-α、IL-6 呈负相关,提示血清 Nrf2 水平改变可能与糖尿病并发 IMN 患者肾功能、炎症因子异常有关,Nrf2 可能是治疗靶点,在改善肾功能、炎症中发挥作用。本研究观察到病例组血清 Nrf2 水平下降,其机制可能与机体氧化应激失衡有关。Nrf2 水平降低可能削弱肾脏细胞的抗氧化防御能力,降低 HO-1 表达,从而加剧足细胞损伤和炎症反应,参与糖尿病并发 IMN 的病理过程。

本研究进一步研究发现,血清 CXCL16 水平升高、Nrf2 水平降低是糖尿病并发 IMN 的危险因素。进一步证实血清 CXCL16、Nrf2 与糖尿病患者并发 IMN 有关。ROC 曲线分析结果显示,血清 CXCL16、Nrf2 单独诊断糖尿病并发 IMN 的 AUC 分别为 0.812、0.804,2 项指标联合诊断糖尿病并发 IMN 的 AUC 为 0.880,大于单项指标诊断的 AUC,提示血清 CXCL16、Nrf2 可作为辅助诊断糖尿病患者并发 IMN

的潜在指标。若糖尿病患者具有肾活检穿刺禁忌证, 可将血清 CXCL16、Nrf2 联合检测作为辅助诊断指标, 若 $CXCL16 \geq 4.22 \text{ ng/mL}$ 、 $Nrf2 \leq 1.19 \text{ pg/mL}$, 应及时关注患者 IMN 发生情况, 进行早期预防, 降低 IMN 发生风险。

综上所述, 糖尿病并发 IMN 患者血清 CXCL16 水平升高, 血清 Nrf2 水平下降, 其水平变化与糖尿病患者并发 IMN 有关, 二者联合检测在辅助诊断糖尿病并发 IMN 方面显示出较好效能。本研究不足之处为病例少、单中心研究, 导致数据结果可能存在偏倚。后续需在多中心、大样本、前瞻性研究中验证, 并进一步阐明 CXCL16 与 Nrf2 参与疾病的机制, 为潜在干预研究提供依据。

参考文献

- [1] WINIARSKA A, KNYSAK M, NABRDALIK K, et al. Inflammation and oxidative stress in diabetic kidney disease; the targets for SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10822.
- [2] SOUZA D A, SILVA G E B, FERNANDES I L, et al. The prevalence of nondiabetic renal diseases in patients with diabetes mellitus in the university hospital of ribeirão preto, São paulo[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020:2129459.
- [3] DANTAS M, SILVA L B B, PONTES B T M, et al. Membranous nephropathy[J]. *J Bras Nefrol*, 2023, 45(2):229-243.
- [4] RONCO P, DEBIEC H. Molecular pathogenesis of membranous nephropathy[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15:287-313.
- [5] GU Y, XU H, TANG D M. Mechanisms of primary membranous nephropathy[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(4):513.
- [6] YE M J, TANG D E, LI W L, et al. Serum metabolomics analysis reveals metabolite profile and key biomarkers of idiopathic membranous nephropathy[J]. *PeerJ*, 2023, 11:e15167.
- [7] BAO N D, FU B, ZHONG X L, et al. Role of the CXCR6/CXCL16 axis in autoimmune diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121:110530.
- [8] SUN Z Q, XU Q Q, MA Y L, et al. Circ_0000524/miR-500a-5p/CXCL16 axis promotes podocyte apoptosis in membranous nephropathy[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(3):e13414.
- [9] ARANDA R A, CRUZ G A, PEDRAZA C J, et al. Nrf2 activation in chronic kidney disease: promises and pitfalls[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(6):1112-1121.
- [10] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008:875-885.
- [11] BECK L, BOMBACK A S, CHOI M J, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guide-

- line for glomerulonephritis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(3):403-441.
- [12] 中华医学会儿科学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):315-409.
- [13] JIANG H X, FENG Z, ZHU Z B, et al. Advances of the experimental models of idiopathic membranous nephropathy(Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(5):1993-2005.
- [14] LIU D K, HUANG T, CHEN N, et al. The modern spectrum of biopsy-proven renal disease in Chinese diabetic patients-a retrospective descriptive study[J]. *PeerJ*, 2018, 6:e4522.
- [15] WANG F T, WU T Q, LIN Y, et al. The role of the CXCR6/CXCL16 axis in the pathogenesis of fibrotic disease[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 132:112015.
- [16] LUO R, YANG Y, CHENG Y C, et al. Plasma chemokine CXC motif-ligand 16 as a predictor of renal prognosis in immunoglobulin A nephropathy[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(6):381.
- [17] SRIVASTAVA N, HU H, PETERSON O J, et al. CXCL16-dependent scavenging of oxidized lipids by islet macrophages promotes differentiation of pathogenic $CD8^+$ T cells in diabetic autoimmunity[J]. *Immunity*, 2024, 57(7):1629-1647.
- [18] CHEN Y, WANG Z Y, LI Q, et al. CXCL16/ERK1/2 pathway regulates human podocytes growth, migration, apoptosis and epithelial-mesenchymal transition[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(6):212.
- [19] HASHEMI M, ZANDIEH M A, ZIAOLHAGH S, et al. Nrf2 signaling in diabetic nephropathy, cardiomyopathy and neuropathy: therapeutic targeting, challenges and future prospective[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(5):166714.
- [20] LI S W, ZHENG L S, ZHANG J, et al. Inhibition of ferroptosis by up-regulating Nrf2 delayed the progression of diabetic nephropathy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162:435-449.
- [21] LIU Y X, URUNO A, SAITO R, et al. Nrf2 deficiency deteriorates diabetic kidney disease in Akita model mice[J]. *Redox Biol*, 2022, 58:102525.
- [22] WANG X W, LIU J C, TIAN R M, et al. Sanqi oral solution mitigates proteinuria in rat passive heyman nephritis and blocks podocyte apoptosis via Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:727874.
- [23] WANG Y N, MIAO H, YU X Y, et al. Oxidative stress and inflammation are mediated via aryl hydrocarbon receptor signalling in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 207:89-106.