

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.09.012

糖尿病肾病患者血清 CTRP3、ANGPTL4 和 ATX 水平变化及临床意义

封令娟¹, 金兴权^{2△}

上海市奉贤区中心医院:1. 药剂科;2. 内分泌科, 上海 201411

摘要:目的 探讨糖尿病肾病(DN)患者血清补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白-3(CTRP3)、血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)和自分泌蛋白(ATX)的水平变化及临床意义。方法 选择 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在该院就诊的 2 型糖尿病患者 163 例,根据尿清蛋白排泄率(UAER)将患者分为单纯糖尿病组(65 例)和 DN 组(98 例)。选择同期健康体检者 45 例为对照组。DN 组患者又分为早期 DN 组($20 \mu\text{g}/\text{min} \leq \text{UAER} < 200 \mu\text{g}/\text{min}$)50 例,临床 DN 组($\text{UAER} \geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$)48 例。比较单纯糖尿病组、DN 组、对照组血清 CTRP3、ANGPTL4、ATX 和胱抑素 C(Cys C)水平;比较单纯糖尿病组、临床 DN 组、早期 DN 组血清 CTRP3、ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平;分析血清 CTRP3、ANGPTL4、ATX 和 Cys C 对 DN 的诊断效能;分析 DN 患者血清 CTRP3、ANGPTL4 和 ATX 水平间的相关性。结果 DN 组和单纯糖尿病组血清 CTRP3 水平明显低于对照组,ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而 DN 组血清 CTRP3 水平明显低于单纯糖尿病组,ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平明显高于单纯糖尿病组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。临床 DN 组和早期 DN 组血清 CTRP3 水平明显低于单纯糖尿病组,ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平明显高于单纯糖尿病组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而临床 DN 组血清 CTRP3 水平明显低于早期 DN 组,ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平明显高于早期 DN 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 CTRP3、ANGPTL4 和 ATX 联合检测诊断 DN 的灵敏度为 88.0%,特异度为 98.5%,AUC 为 0.971,明显高于各项指标单独检测($P < 0.001$)。DN 患者血清 CTRP3 水平与 ANGPTL4 和 ATX 水平呈负相关($r = -0.681, -0.729, P < 0.05$),而血清 ANGPTL4 水平与 ATX 水平呈正相关($r = 0.812, P < 0.05$)。结论 血清 CTRP3、ANGPTL4 和 ATX 参与了 DN 的发生、发展,联合检测血清 CTRP3、ANGPTL4 和 ATX 能够明显提高对 DN 的诊断效能,值得推广应用。

关键词:补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白-3; 血管生成素样蛋白 4; 自分泌蛋白; 糖尿病肾病

中图分类号:R587.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)09-1196-05

Changes and clinical significance of serum CTRP3, ANGPTL4 and ATX levels
in patients with diabetic nephropathy

FENG Lingjuan¹, JIN Xingquan^{2△}

1. Department of Pharmacy; 2. Department of Endocrinology, Central Hospital of Fengxian District, Shanghai 201411, China

Abstract: Objective To investigate the changes and clinical significance of serum complement C1q tumor necrosis factor-related protein-3 (CTRP3), angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) and autotaxin (ATX) levels in patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 163 patients with type 2 diabetes who were treated in this hospital from January 2018 to December 2019 were selected, and the patients were divided into simple diabetes group (65 cases) and DN group (98 cases) according to the urinary albumin excretion rate (UAER). A total of 45 healthy subjects were selected as the control group. The patients in the DN group were further divided into the early DN group ($20 \mu\text{g}/\text{min} \leq \text{UAER} < 200 \mu\text{g}/\text{min}$) with 50 cases and the clinical DN group ($\text{UAER} \geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$) with 48 cases. Compared the serum CTRP3, ANGPTL4, ATX and cystatin C (Cys C) levels in the simple diabetes group, DN group and control group. Compared the serum CTRP3, ANGPTL4, ATX and Cys C levels in the simple diabetes group, clinical DN group and early DN group. Analyzed the diagnostic efficacy of serum CTRP3, ANGPTL4, ATX and Cys C for DN. The correlation between serum CTRP3, ANGPTL4 and ATX levels in DN patients was analyzed. **Results** The levels of serum CTRP3 in the DN group and the simple diabetes group were significantly lower than those in the control group, and the lev-

作者简介:封令娟,女,药师,主要从事内分泌疾病的治疗研究。△ 通信作者, E-mail: fenglingjuan2046@sina.cn.

本文引用格式:封令娟,金兴权. 糖尿病肾病患者血清 CTRP3、ANGPTL4 和 ATX 水平变化及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(9): 1196-1200.

els of serum ANGPTL4, ATX and Cys C were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of serum CTRP3 in the DN group was significantly lower than that in the simple diabetes group, and the levels of serum ANGPTL4, ATX and Cys C were significantly higher than those in the simple diabetes group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum CTRP3 in the clinical DN group and early DN group were significantly lower than those in the simple diabetes group, and the levels of serum ANGPTL4, ATX and Cys C were significantly higher than those in the simple diabetes group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). However, the level of serum CTRP3 in the clinical DN group was significantly lower than that in the early DN group, and the levels of serum ANGPTL4, ATX and Cys C were significantly higher than those in the early DN group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The combined detection of serum CTRP3, ANGPTL4 and ATX had a sensitivity of 88.0%, a specificity of 98.5% and an AUC of 0.971 for the diagnosis of DN, which were significantly higher than those of the three indicators alone ($P < 0.001$). Serum CTRP3 levels in DN patients were negatively correlated with ANGPTL4 and ATX levels ($r = -0.681, -0.729, P < 0.05$), while serum ANGPTL4 was positively correlated with ATX levels ($r = 0.812, P < 0.05$).

Conclusion Serum CTRP3, ANGPTL4 and ATX are involved in the occurrence and development of DN. Combined detection of serum CTRP3, ANGPTL4 and ATX could significantly improve the diagnostic efficiency of DN, which is worthy of popularization and application.

Key words: complement C1q tumor necrosis factor-related protein-3; angiopoietin-like protein 4; autotaxin; diabetic nephropathy

糖尿病肾病(DN)是糖尿病的常见微血管并发症。临床上评估肾小球功能的常用指标有血清肌酐、微球蛋白、内生肌酐清除率和胱抑素 C(Cys C)等,但这些指标往往易受年龄、性别和合并疾病的影响,从而降低了对 DN 诊断的灵敏度和特异度^[1]。补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白-3(CTRP3)是一种新发现的多功能脂肪因子,在 DN 和血管硬化形成中具有重要作用^[2];血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)是脂肪因子的一种,同样也在 DN 的形成过程中发挥着重要作用^[3];自分泌蛋白(ATX)是一种可使溶血磷脂胆碱水解为溶血磷脂酸(LPA)的脂肪因子,在 DN 的微血管病变形成过程中具有重要作用^[4]。目前,关于血清 CTRP3、ANGPTL4 和 ATX 对 DN 的诊断价值仍不明确,本研究对此进行了分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在本医院就诊的 2 型糖尿病患者 163 例。根据尿清蛋白排泄率(UAER)将患者分为单纯糖尿病组(UAER $< 20 \mu\text{g}/\text{min}$)和 DN 组(UAER $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$)。单纯糖尿病组 65 例,其中男 36 例,女 29 例;年龄 37~75 岁,平均(57.61 ± 10.91)岁;UAER $< 5 \mu\text{g}/\text{min}$ 的有 25 例, $5 \mu\text{g}/\text{min} \leq \text{UAER} < 10 \mu\text{g}/\text{min}$ 的有 28 例, $10 \mu\text{g}/\text{min} \leq \text{UAER} < 20 \mu\text{g}/\text{min}$ 的有 12 例。DN 组 98 例,其中男 53 例,女 45 例;年龄 38~78 岁,平均(57.16 ± 8.94)岁;根据 UAER 再将 DN 组患者分为早期 DN 组($20 \mu\text{g}/\text{min} \leq \text{UAER} < 200 \mu\text{g}/\text{min}$)50 例,临床 DN 组(UAER $\geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$)48 例。纳入标准:符合 2 型糖尿病的诊断标准;近 1 个月内未出现酮症酸中毒等并发症。排除标准:合并其他代谢性疾

病(高脂血症、高尿酸血症和骨质疏松等);合并原发性肾病;合并肝炎、结核和肺部感染等急慢性感染;合并恶性肿瘤、血液性和免疫性疾病;合并心、肝、肺等重要脏器功能障碍;合并冠心病和高血压等慢性疾病;服用过肾毒性药物。另选择同期本院健康体检者 45 例为对照组,其中男 28 例,女 17 例;年龄 38~78 岁,平均(58.19 ± 9.66)岁。单纯糖尿病组、DN 组、对照组年龄、性别等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 血液标本留取 入院后采集研究对象空腹静脉血约 5 mL,静置约 30 min 后离心 15 min,离心速度 3 000 r/min,离心半径为 15 cm,留取上清液。

1.2.2 指标检测 采用酶联免疫吸附试验检测血清 CTRP3、ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平,检测步骤按照试剂盒说明书操作。采用酶标仪检测各检测孔的吸光度(A)值,检测的波长设定为 450 nm,参照波长为 630 nm,根据标准品 A 值绘制出标准曲线,然后将样品孔的 A 值代入标准曲线,计算出血清 CTRP3、ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平。所用试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.3 观察指标 比较对照组、单纯糖尿病组、DN 组血清 CTRP3、ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平;比较单纯糖尿病组不同 UAER 患者血清 CTRP3、ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平;比较单纯糖尿病组、临床 DN 组、早期 DN 组血清 CTRP3、ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平;分析血清 CTRP3、ANGPTL4、ATX 和 Cys C 对 DN 的诊断效能;分析 DN 组患者血清

CTRP3、ANGPTL4 和 ATX 水平间的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行诊断效能评价;相关性分析采用 Pearson 相关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、单纯糖尿病组、DN 组血清 CTRP3、ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平比较 DN 组和单纯糖尿病组血清 CTRP3 水平明显低于对照组,ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而 DN 组血清 CTRP3 水平明显低于单纯糖尿病组,ANGPTL4、ATX 和

Cys C 水平明显高于单纯糖尿病组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 单纯糖尿病组不同 UAER 患者血清 CTRP3、ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平比较 单纯糖尿病组患者血清 CTRP3 水平随着 UAER 升高而降低,ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平随着 UAER 升高而升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 单纯糖尿病组、临床 DN 组、早期 DN 组血清 CTRP3、ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平比较 临床 DN 组和早期 DN 组血清 CTRP3 水平明显低于单纯糖尿病组,ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平明显高于单纯糖尿病组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而临床 DN 组血清 CTRP3 水平明显低于早期 DN 组,ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平明显高于早期 DN 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 对照组、单纯糖尿病组、DN 组血清 CTRP3、ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CTRP3(ng/mL)	ANGPTL4(μ g/mL)	ATX(mg/L)	Cys C(mg/L)
对照组	45	335.61 $\pm$ 76.38	135.42 $\pm$ 34.62	0.24 $\pm$ 0.09	0.73 $\pm$ 0.12
单纯糖尿病组	65	291.16 $\pm$ 60.23 ^a	158.91 $\pm$ 42.24 ^a	0.48 $\pm$ 0.11 ^a	1.05 $\pm$ 0.37 ^a
DN 组	98	173.95 $\pm$ 66.97 ^{ab}	247.00 $\pm$ 57.59 ^{ab}	0.82 $\pm$ 0.23 ^{ab}	1.66 $\pm$ 0.60 ^{ab}
<i>F</i>		122.062	117.648	207.069	76.909
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与单纯糖尿病组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 单纯糖尿病组不同 UAER 患者血清 CTRP3、ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平比较($\bar{x} \pm s$)

UAER(μ g/min)	<i>n</i>	CTRP3(ng/mL)	ANGPTL4(μ g/mL)	ATX(mg/L)	Cys C(mg/L)
<5	25	351.50 $\pm$ 36.33	115.96 $\pm$ 21.35	0.38 $\pm$ 0.08	0.69 $\pm$ 0.20
5~<10	28	272.66 $\pm$ 20.07 ^a	170.90 $\pm$ 13.30 ^a	0.52 $\pm$ 0.03 ^a	1.15 $\pm$ 0.12 ^a
10~<20	12	208.63 $\pm$ 24.65 ^{ab}	220.39 $\pm$ 16.47 ^{ab}	0.63 $\pm$ 0.06 ^{ab}	1.61 $\pm$ 0.21 ^{ab}
<i>F</i>		113.459	158.263	83.382	117.438
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与<5 μ g/min 比较,^a $P < 0.05$;与 5~<10 μ g/min 比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 单纯糖尿病组、临床 DN 组、早期 DN 组血清 CTRP3、ANGPTL4、ATX 和 Cys C 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CTRP3(ng/mL)	ANGPTL4(μ g/mL)	ATX(mg/L)	Cys C(mg/L)
单纯糖尿病组	65	291.16 $\pm$ 60.23	158.91 $\pm$ 42.24	0.48 $\pm$ 0.11	1.05 $\pm$ 0.37
早期 DN 组	50	202.60 $\pm$ 65.49 ^a	229.58 $\pm$ 50.69 ^a	0.70 $\pm$ 0.17 ^a	1.40 $\pm$ 0.50 ^a
临床 DN 组	48	144.09 $\pm$ 54.79 ^{ab}	265.14 $\pm$ 59.23 ^{ab}	0.93 $\pm$ 0.23 ^{ab}	1.93 $\pm$ 0.58 ^{ab}
<i>F</i>		85.125	66.024	96.530	45.491
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与单纯糖尿病组比较,^a $P < 0.05$;与早期 DN 组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 血清 CTRP3、ANGPTL4、ATX 和 Cys C 诊断 DN 的效能 血清 CTRP3、ANGPTL4 和 ATX 单独检测诊断 DN 的曲线下面积(AUC)高于 Cys C。CTRP3、ANGPTL4、ATX 3 项指标联合检测诊断 DN 的灵敏度为 88.0%,特异度为 98.5%,AUC 为 0.971,明显高于各指标单独检测($P < 0.001$)。见表

4、图 1。

2.5 DN 患者血清 CTRP3、ANGPTL4 和 ATX 水平之间的相关性分析 DN 患者血清 CTRP3 水平与 ANGPTL4 和 ATX 水平呈负相关($r = -0.681$ 、 -0.729 , $P < 0.05$),而血清 ANGPTL4 水平与 ATX 水平呈正相关($r = 0.812$, $P < 0.05$)。

表 4 血清 CTRP3、ANGPTL4、ATX 和 Cys C 诊断 DN 的效能

指标	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
CTRP3	226.73 ng/mL	72.0	89.2	0.846	0.766~0.906
ANGPTL4	182.54 μg/mL	90.0	73.8	0.868	0.792~0.924
ATX	0.59 mg/L	74.0	90.8	0.856	0.779~0.915
Cys C	1.25 mg/L	62.0	75.4	0.715	0.623~0.795
CTRP3+ANGPTL4+ATX	—	88.0	98.5	0.971	0.922~0.993

注：—表示无数据。

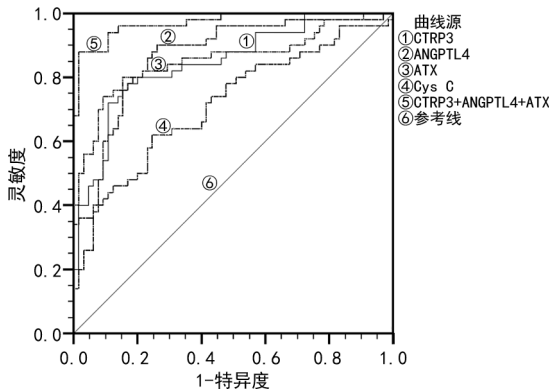


图 1 血清 CTRP3、ANGPTL4、ATX 和 Cys C 诊断 DN 的 ROC 曲线

3 讨 论

DN 早期可出现肾小球基底膜增厚,系膜区扩张,肾小球滤过率发生改变。目前,用于诊断 DN 的指标灵敏度和特异度均不高,血清肌酐和尿素氮在肾小球损伤早期或者受损十分轻微时,其水平可以表现为正常,只有肾小球滤过率降低较多时,临床上才出现血清肌酐和尿素氮水平的升高。因此寻找便于检测、灵敏度和特异度较高的 DN 早期诊断标志物是临床研究的热点。有研究证实,脂肪因子(瘦素、脂联素等)参与了 DN 的发生、发展,脂联素水平在 DN 患者中明显升高^[5],而瘦素水平明显降低^[6]。1 项研究发现,使用洛伐他汀治疗能够降低血清瘦素水平,从而改善 DN 患者的肾功能^[7]。本研究发现,脂肪因子 CTRP3、ANGPTL4 和 ATX 诊断 DN 的效能明显优于传统指标 Cys C,其诊断结果具有一定的临床参考价值。

本研究中,DN 组血清 CTRP3 水平明显低于单纯糖尿病组和对照组,且临床 DN 组和早期 DN 组血清 CTRP3 水平明显低于单纯糖尿病组,临床 DN 组血清 CTRP3 水平明显低于早期 DN 组,提示血清 CTRP3 水平与 DN 的发生、发展具有密切联系。同时单纯糖尿病组患者血清 CTRP3 水平随着 UAER 升高而降低,说明血清 CTRP3 水平与 2 型糖尿病患者的 UAER 也具有一定关系。CTRP3 是补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白家族成员,也是具有多种调节功能的脂肪因子,与脂联素具有同源性,对胰岛素具有较高的敏感性,在炎症、脂质代谢过程中具有重要

作用^[8]。有研究发现,CTRP3 在心血管疾病中具有明显的保护作用,其能够活化磷酸腺苷激活的蛋白激酶,改善胰岛素信号转导能力和胰岛素的敏感性,并且能够减少脂肪细胞分泌炎症细胞因子,对脂肪代谢和心血管系统均有保护作用^[9]。还有 1 项关于 DN 的体外研究发现,CTRP3 可减轻高糖诱导的肾小球系膜细胞功能障碍,是在 DN 发生过程中具有保护作用的细胞因子^[10]。本研究发现,当血清 CTRP3 的截断值为 226.73 ng/mL 时,其诊断 DN 的灵敏度为 72.0%,特异度为 89.2%,AUC 为 0.846,说明血清 CTRP3 在诊断 DN 中具有较高的效能。

本研究结果显示,DN 组和单纯糖尿病组血清 ANGPTL4 水平明显高于对照组,且临床 DN 组和早期 DN 组血清 ANGPTL4 水平明显高于单纯糖尿病组,临床 DN 组血清 ANGPTL4 水平明显高于早期 DN 组,提示血清 ANGPTL4 水平与 DN 的发生、发展具有密切联系。同时单纯糖尿病组患者血清 ANGPTL4 水平随着 UAER 升高而升高,说明血清 ANGPTL4 水平与 2 型糖尿病患者的 UAER 也具有一定关系。脂肪因子分泌不平衡是引起 DN 发展的重要原因,其通过生物效应多阶段和多途径参与 DN 的发生、发展过程^[11-12]。ANGPTL4 是一种由白色脂肪组织分泌的脂肪因子,其合成受到炎症和脂质代谢的影响,现有研究证实 ANGPTL4 在肿瘤、炎症、冠心病和内分泌疾病中发挥重要作用^[13]。1 项关于小儿肾病综合征的研究显示,血清 ANGPTL4 水平随着疾病严重程度升高而升高,并与 24 h 蛋白尿水平升高一致^[14]。本研究中,血清 ANGPTL4 截断值为 182.54 μg/mL 时,其诊断 DN 的灵敏度为 90.0%,特异度为 73.8%,AUC 为 0.868,具有较高的诊断价值,可为 DN 早期诊断及干预提供参考。

本研究发现,DN 组和单纯糖尿病组血清 ATX 水平明显高于对照组,且临床 DN 组和早期 DN 组血清 ATX 水平明显高于单纯糖尿病组,临床 DN 组血清 ATX 水平明显高于早期 DN 组,提示血清 ATX 水平与 DN 的发生、发展具有密切联系。ATX 可通过 LPA-ATX 途径参与胰岛素抵抗过程。在肥胖小鼠动物模型的研究中发现,ATX 基因缺失或表达被抑制能够明显改善小鼠对葡萄糖的耐受能力,而 ATX 基因在内脏组织中高表达则会使小鼠出现糖耐量受

损^[15]。有研究表明,血清 ATX 水平是 DN 预后的独立预测因子^[16]。本研究发现,当血清 ATX 取截断值为 0.59 mg/L 时,其诊断 DN 的灵敏度为 74.0%,特异度为 90.8%,AUC 为 0.856,具有较高的诊断效能。血清 CTRP3、ANGPTL4 和 ATX 3 项指标联合检测具有更高的诊断效能,明显优于各项指标单独检测,提示临床可将 3 项指标联合用于辅助诊断 DN。进一步行相关性分析发现,DN 患者血清 CTRP3 水平与 ANGPTL4 和 ATX 水平呈负相关($r = -0.681, -0.729, P < 0.05$),而血清 ANGPTL4 与 ATX 水平呈正相关($r = 0.812, P < 0.05$),3 项指标之间具有明显联系,但具体机制有待进一步研究。

综上所述,血清 CTRP3、ANGPTL4 和 ATX 参与了 DN 的发生、发展,联合检测血清 CTRP3、ANGPTL4 和 ATX 能够明显提高对 DN 的诊断效能,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] LIAO W L, CHANG C T, CHEN C C, et al. Urinary proteomics for the early diagnosis of diabetic nephropathy in Taiwanese patients[J]. J Clin Med, 2018, 7(12): 483.
- [2] ZHA M, REN X B, CHEN J, et al. Adipocytokine expression, platelet-to-lymphocyte ratio and TGF-beta1/Smad signaling activity in diabetic patients complicated with pulmonary infection[J]. J Int Med Res, 2020, 48(6): 122-129.
- [3] MA J, CHEN X, LI J S, et al. Upregulation of podocyte-secreted angiopoietin-like-4 in diabetic nephropathy[J]. Endocrine, 2015, 49(2): 373-384.
- [4] LI H Y, OH Y S, CHOI J W, et al. Blocking lysophosphatidic acid receptor 1 signaling inhibits diabetic nephropathy in db/db mice[J]. Kidney Int, 2017, 91(6): 1362-1373.
- [5] TAVRIDOU A, GEORGOULIDOU A, ROUMELIOTIS A, et al. Association of plasma adiponectin and oxidized low-density lipoprotein with carotid intima-media thickness in diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Res, 2015, 2015: 507265.
- [6] YASSIN M M, ABUMUSTAFA A M, MDHAMED M P. Serum leptin in diabetic nephropathy male patients from Gaza Strip[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(2): 1245-1250.
- [7] GHOLAMIN S, RAZAVI S M, TAGHAVI-GARMES-TANI S M, et al. Lovastatin for reduction of leptin in nondialysis patients with type 2 diabetic nephropathy[J]. Iran J Kidney Dis, 2014, 8(3): 201-206.
- [8] YAN Z, ZHAO J, GAN L, et al. CTRP3 is a novel biomarker for diabetic retinopathy and inhibits HGHL-induced VCAM-1 expression in an AMPK-dependent manner[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0178253.
- [9] MORADI N, FADAEI R, KHAMSEH M E, et al. Serum levels of CTRP3 in diabetic nephropathy and its relationship with insulin resistance and kidney function[J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0215617.
- [10] MA Z G, YUAN Y P, XU S C, et al. CTRP3 attenuates cardiac dysfunction, inflammation, oxidative stress and cell death in diabetic cardiomyopathy in rats[J]. Diabetologia, 2017, 60(6): 1126-1137.
- [11] XUE L, FENG X, WANG C, et al. Benazepril hydrochloride improves diabetic nephropathy and decreases proteinuria by decreasing ANGPTL-4 expression [J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 307.
- [12] GUO K, PAN P, WU M, et al. Hyposialylated angiopoietin-like-4 induces apoptosis of podocytes via beta1 Integrin/FAK signaling in diabetic nephropathy[J]. Mol Cell Endocrinol, 2020, 505: 110730.
- [13] ALSHAWAF E, ABU-FARHA M, DEVARAJAN S, et al. ANGPTL4: a predictive marker for diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Res, 2019, 2019: 4943191.
- [14] 祁丽美. 血清和尿液 ANGPTL3、ANGPTL4 水平与肾病综合征患儿肾功能的相关性分析[J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(16): 2530-2533.
- [15] SHIMIZU M, FURUICHI K, TOYAMA T, et al. Serum autotaxin levels are associated with proteinuria and kidney lesions in Japanese type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy[J]. Intern Med, 2016, 55(3): 215-221.
- [16] LINDEN J, KOCH-NOLTE F, DAHL G. Purine release, metabolism, and signaling in the inflammatory response [J]. Annu Rev Immunol, 2019, 37: 325-347.

(收稿日期: 2021-09-11 修回日期: 2021-12-26)

(上接第 1195 页)

- [8] 鞠爱萍, 刘艳霞, 林铿, 等. 广州北部地区 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血基因型和血液学特征[J/CD]. 中华诊断学电子杂志, 2020, 8(2): 121-123.
- [9] 熊符, 姜季武, 魏小凤, 等. 广西地区 79 例 β 地中海贫血复合 α 地中海贫血患者血液学特征分析[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(10): 856-860.
- [10] 刘勇, 林晓英, 黄燕, 等. MCV、MCH、RBC 脆性和 HbA2

在广东地区 α 地中海贫血筛查中的价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(5): 1679-1682.

- [11] 张春荣, 覃灵燕, 黄之虎. 地中海贫血血液学特点及其实验室筛查方法研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(3): 428-431.

(收稿日期: 2021-09-21 修回日期: 2021-12-26)