

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.14.022

2型糖尿病肾病患者血清 GDF-15、sVCAM-1、YKL-40、 α -klotho 蛋白水平与糖脂代谢、胰岛素抵抗及肾功能的相关性分析*

聂礼强¹ 臧建华² 周立新¹ 彭辽³ 买买提明·喀迪尔¹ 翟云¹

(1 中国人民解放军陆军第九四七医院血液内分泌科 新疆 疏勒 844200;

2 中国人民解放军新疆军区总医院影像科 新疆 乌鲁木齐 830000;

3 中国人民解放军陆军第九四七医院检验病理输血科 新疆 疏勒 844200)

摘要 目的: 探讨 2 型糖尿病 (T2DM) 肾病患者血清可溶性血管细胞黏附分子-1 (sVCAM-1)、生长分化因子-15 (GDF-15)、 α -klotho 蛋白、几丁质酶 3 样蛋白 1 (YKL-40) 水平与糖脂代谢、胰岛素抵抗及肾功能的关系。**方法:** 选取 2017 年 2 月~2020 年 5 月期间我院收治的 T2DM 患者 80 例, 将 T2DM 患者根据有无糖尿病肾病分为 T2DM 无肾病组 (n=43)、T2DM 肾病组 (n=37)。并选取同期于我院体检的健康志愿者 50 例作为对照组。检测所有受试者的血脂指标: 总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL), 肾功能指标: 尿素氮 (BUN)、肌酐 (Scr), 血糖指标: 糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹血糖 (FPG), 胰岛素抵抗指标: 稳态模型-胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), GDF-15、sVCAM-1、 α -klotho 蛋白、YKL-40 水平。分析血清 GDF-15、sVCAM-1、YKL-40、 α -klotho 蛋白水平与血糖指标、血脂指标、胰岛素抵抗指标、肾功能指标的相关性。**结果:** T2DM 肾病组 GDF-15、sVCAM-1、YKL-40 较对照组、T2DM 无肾病组高 ($P<0.05$), T2DM 肾病组 α -klotho 蛋白低于 T2DM 无肾病组、对照组 ($P<0.05$)。T2DM 肾病组、T2DM 无肾病组 TC、TG、LDL、BUN、HOMA-IR、Scr、FPG、HbA1c 水平较对照组高, 且 T2DM 肾病组高于 T2DM 无肾病组 ($P<0.05$), T2DM 肾病组、T2DM 无肾病组 HDL 水平低于对照组, 且 T2DM 肾病组低于 T2DM 无肾病组 ($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, GDF-15、sVCAM-1、YKL-40 与 TC、TG、LDL、BUN、Scr、FPG、HbA1c、HOMA-IR 均呈正相关, 而与 HDL 呈负相关 ($P<0.05$), α -klotho 蛋白与 TC、TG、LDL、BUN、Scr、FPG、HbA1c、HOMA-IR 均呈负相关, 而与 HDL 呈正相关 ($P<0.05$)。**结论:** GDF-15、sVCAM-1、YKL-40、 α -klotho 蛋白在 T2DM 肾病患者血清中异常表达, 可能参与该疾病的发生、发展。**关键词:** 2 型糖尿病肾病; 可溶性血管细胞黏附分子-1; 生长分化因子-15; α -klotho 蛋白; 几丁质酶 3 样蛋白 1; 糖脂代谢; 胰岛素抵抗; 肾功能

中图分类号: R587.2 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2021)14-2703-05

Correlation Analysis of Serum GDF-15, sVCAM-1, YKL-40, α -klotho Protein Levels with Glucose and Lipid Metabolism, Insulin Resistance and Renal Function in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy*

NIE Li-qiang¹, ZANG Jian-hua², ZHOU Li-xin¹, PENG Liao³, Maimaitiming·Kadier¹, ZHAI Yun¹

(1 Department of Hematology and Endocrinology, The 947 Hospital of People's Liberation Army Ground Force, Shule, Xinjiang, 844200, China; 2 Department of Imaging, General Hospital of Xinjiang Military Region of People's Liberation Army, Urumqi, Xinjiang, 830000, China; 3 Department of Laboratory Pathology Blood Transfusion,

The 947 Hospital of People's Liberation Army Ground Force, Shule, Xinjiang, 844200, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), growth differentiation factor-15 (GDF-15), α -klotho protein, chitinase 3-like protein 1 (YKL-40) and glucose and lipid metabolism, insulin resistance and renal function in patients with type 2 diabetic (T2DM) nephropathy. **Methods:** 80 patients with T2DM in our hospital from February 2017 to May 2020 were selected, they were divided into T2DM without nephropathy group (n=43) and T2DM nephropathy group (n=37) according to the presence or absence of diabetic nephropathy. 50 healthy volunteers in our hospital during the same period were selected as the control group. Blood lipid indexes: total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), renal function indexes: urea nitrogen (BUN), creatinine (SCR), blood glucose indexes: glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FPG), insulin resistance indexes: homeostasis model insulin resistance index (HOMA-IR), GDF-15, sVCAM-1, α -klotho protein, YKL-40 levels were detected. The correlation of serum GDF-15, sVCAM-1, YKL-40, α -klotho

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(201301DC439)

作者简介: 聂礼强 (1970-), 男, 本科, 主任医师, 研究方向: 内分泌代谢性疾病诊断与治疗, E-mail: ks947yy@163.com

(收稿日期: 2021-01-06 接受日期: 2021-01-28)

protein levels with blood glucose, blood lipid, insulin resistance and renal function were analyzed. **Results:** GDF-15, sVCAM-1 and YKL-40 in T2DM nephropathy group were higher than those in control group and T2DM without nephropathy group ($P<0.05$). α -Klotho protein in T2DM nephropathy group was lower than that in T2DM without nephropathy group and control group ($P<0.05$). The serum levels of sVCAM-1, GDF-15 and YKL-40 in T2DM without nephropathy group and T2DM nephropathy group were higher than those in control group, and the T2DM nephropathy group was higher than that in T2DM without nephropathy group ($P<0.05$). The levels of TC, TG, LDL, BUN, HOMA-IR, Scr, FPG and HbA1c in T2DM nephropathy group and T2DM without nephropathy group were higher than those in control group, and the T2DM nephropathy group was higher than that in T2DM without nephropathy group ($P<0.05$). The levels of HDL in T2DM nephropathy group and T2DM without nephropathy group were lower than those in control group, and the T2DM nephropathy group was lower than that in T2DM without nephropathy group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that GDF-15, sVCAM-1 and YKL-40 were positively correlated with TC, TG, LDL, BUN, Scr, FPG, HbA1c and HOMA-IR, but negatively correlated with HDL ($P<0.05$). α -Klotho protein was negatively correlated with TC, TG, LDL, BUN, Scr, FPG, HbA1c and HOMA-IR, but positively correlated with HDL ($P<0.05$). **Conclusion:** The abnormal expression of GDF-15, sVCAM-1, YKL-40 and α -klotho proteins in the serum of patients with T2DM nephropathy may be involved in the occurrence and development of the disease.

Key words: Type 2 diabetic nephropathy; Soluble vascular cell adhesion molecule-1; Growth differentiation factor-15; α -klotho protein; Chitinase 3-like protein 1; Glucose and lipid metabolism; Insulin resistance; Renal function

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2021)14-2703-05

前言

糖尿病是一种由糖代谢紊乱引起的常见慢性病,以2型糖尿病(T2DM)较为常见,约占其中的90%^[1]。糖尿病肾病是一种以肾小球硬化为主的常见糖尿病并发症,以往的研究数据显示糖尿病肾病的发病率达35%~40%^[2]。糖尿病肾病随病程的进展可发展为肾衰竭,是导致T2DM患者死亡的主要原因之一^[3],因此,糖尿病肾病的早期诊断和早期干预显得尤为重要。目前,糖尿病肾病的发病机制尚不完全清楚,其发病过程由多种因素主导^[4]。近年来有研究尝试从补体系统活化的角度解释糖尿病肾病的发生机制^[5]。可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)属于免疫球蛋白超家族,是血管疾病发生发展过程中的重要标志物^[6]。生长分化因子-15(GDF-15)属于转化生长因子- β 超家族,在组织器官生长、分化等过程中发挥重要作用,近几年有研究发现,糖尿病肾病患者的GDF-15水平高于正常群体^[7]。几丁质酶3样蛋白1(YKL-40)作为一种新发现的炎症因子,其在糖尿病患者血清中水平明显升高^[8]。 α -klotho蛋白主要表达于肾小管上皮细胞和脑脉络膜, α -klotho蛋白的高表达可以增强机体对氧化应激的抵抗^[9]。本研究通过探讨T2DM肾病患者血清GDF-15、sVCAM-1、YKL-40、 α -klotho蛋白水平与糖脂代谢、胰岛素抵抗及肾功能的相关性,以期为T2DM肾病患者诊疗提供数据参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年2月~2020年5月期间我院收治的T2DM患者80例,纳入标准:(1)符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[10]中相关诊断标准;(2)空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L,餐后2h血糖(2hPG) ≥ 11.1 mmol/L;(3)均知情研究且签署同意书;(4)均经肾组织活检确认糖尿病肾病发生情况。排除标准:(1)合并糖尿病急性并发症者;(2)合并严重的心、肝、肺等脏器功能障碍者;(3)患有自身免疫性疾病者;(4)依从性差、临

床资料缺失者;(5)肾功能下降无蛋白尿情况,高血压肾病。将上述患者根据有无糖尿病肾病分为T2DM无肾病组($n=43$)、T2DM肾病组($n=37$)。T2DM无肾病组女24例,男19例,病程3~9年,平均(6.23 \pm 0.69)年;年龄35~70岁,平均(58.56 \pm 5.27)岁。T2DM肾病组女20例,男17例,病程2~9年,平均(6.28 \pm 0.71)年;年龄37~71岁,平均(58.63 \pm 6.08)岁。另选取同期于我院体检的健康志愿者50例作为对照组。对照组女27例,男23例,年龄36~69岁,平均(58.27 \pm 5.35)岁。三组受试者男女比例、年龄对比无明显差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 检测方法

(1)各指标均在就诊或体检当日检测。采集所有受试者6 mL空腹静脉血,经离心半径13 cm,3700 r/min离心16 min,收集血清保存于-70 $^{\circ}$ C冰箱待测。采用BECKMAN COULTER AU2700自动生化分析仪(美国贝克曼公司生产)检测血脂指标:总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白(LDL)和肾功能指标:尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)。(2)采用国产Premier HB9210糖化仪对血糖指标:糖化血红蛋白(HbA1c)、FPG水平进行检测。(3)采用电化学发光法测定空腹胰岛素(FINS),计算稳态模型-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$ 。(4)采用酶联免疫吸附法(试剂盒源自上海酶联生物科技有限公司)测定血清GDF-15、sVCAM-1、 α -klotho蛋白水平。采用双抗体夹心法(试剂盒源自上海化工生物科技有限公司)检测YKL-40水平。

1.3 统计学方法

经SPSS20.0软件行数据分析。计数资料用百分比(%)表示,行 χ^2 检验。经Pearson相关性分析血清GDF-15、sVCAM-1、YKL-40、 α -klotho蛋白水平与血糖指标、血脂指标、胰岛素抵抗指标、肾功能指标的相关性。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,三组间比较行单因素方差分析+LSD-t检验。检验标准设置为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 GDF-15、sVCAM-1、YKL-40、 α -klotho 蛋白水平对比

T2DM 肾病组、T2DM 无肾病组血清 GDF-15、sVCAM-1、YKL-40 水平较对照组高,且 T2DM 肾病组较 T2DM 无肾病组

高 ($P<0.05$),T2DM 无肾病组、T2DM 肾病组血清 α -klotho 蛋白水平较对照组低,且 T2DM 肾病组较 T2DM 无肾病组低 ($P<0.05$),详见表 1。

表 1 三组血清 GDF-15、sVCAM-1、YKL-40、 α -klotho 蛋白水平对比 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum GDF-15, sVCAM-1, YKL-40 and α -klotho protein levels among the three groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	GDF-15(pg/mL)	sVCAM-1(μ g/L)	YKL-40(ng/mL)	α -klotho protein(pg/mL)
Control group(n=50)	615.32 \pm 91.01	421.56 \pm 93.62	43.38 \pm 11.02	268.49 \pm 82.76
T2DM without nephropathy group(n=43)	894.26 \pm 128.93a	687.91 \pm 102.47 ^a	72.87 \pm 19.73 ^a	216.51 \pm 97.68 ^a
T2DM nephropathy group (n=37)	1235.28 \pm 169.04ab	971.53 \pm 115.53 ^{ab}	93.27 \pm 21.06 ^{ab}	147.52 \pm 82.73 ^{ab}
F	38.469	52.715	68.471	34.571
P	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with the control group, ^a $P<0.05$; compared with T2DM without nephropathy group, ^b $P<0.05$.

表 2 三组血糖指标、血脂指标、胰岛素抵抗指标、肾功能指标对比 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of blood glucose index, blood lipid index, insulin resistance index and renal function index among the three groups ($\bar{x}\pm s$)

Indexes	Control group(n=50)	T2DM without nephropathy group(n=43)	T2DM nephropathy group (n=37)	F	P
TC(mmol/L)	4.18 \pm 0.96	5.17 \pm 0.85 ^a	6.53 \pm 0.89 ^{ab}	18.426	0.000
TG(mmol/L)	1.32 \pm 0.31	1.56 \pm 0.36 ^a	1.84 \pm 0.42 ^{ab}	23.815	0.000
HDL(mmol/L)	1.88 \pm 0.52	1.69 \pm 0.47 ^a	1.42 \pm 0.53 ^{ab}	26.972	0.000
LDL(mmol/L)	1.58 \pm 0.58	1.97 \pm 0.63 ^a	2.67 \pm 0.58 ^{ab}	16.827	0.000
BUN(mmol/L)	5.37 \pm 0.46	8.23 \pm 1.18 ^a	10.83 \pm 1.39 ^{ab}	30.569	0.000
Scr(mmol/L)	62.58 \pm 5.26	81.56 \pm 7.62 ^a	98.67 \pm 8.65 ^{ab}	22.768	0.000
HbA1c(%)	5.22 \pm 1.11	8.31 \pm 1.57 ^a	11.26 \pm 2.53 ^{ab}	39.105	0.000
FPG(mmol/L)	5.78 \pm 0.64	7.97 \pm 0.93 ^a	9.38 \pm 0.84 ^{ab}	26.871	0.000
HOMA-IR	2.67 \pm 0.56	3.93 \pm 0.65 ^a	4.82 \pm 0.54 ^{ab}	22.846	0.000

Note: compared with the control group, ^a $P<0.05$; compared with T2DM without nephropathy group, ^b $P<0.05$.

2.2 三组血糖指标、血脂指标、胰岛素抵抗指标、肾功能指标对比

T2DM 肾病组、T2DM 无肾病组 TC、TG、LDL、BUN、HOMA-IR、Scr、FPG、HbA1c 水平高于对照组,且 T2DM 肾病组较 T2DM 无肾病组高 ($P<0.05$),T2DM 肾病组、T2DM 无肾病组 HDL 水平低于对照组,且 T2DM 肾病组低于 T2DM 无肾病组 ($P<0.05$),详见表 2。

2.3 血清 GDF-15、sVCAM-1、YKL-40、 α -klotho 蛋白水平与血糖指标、血脂指标、胰岛素抵抗指标、肾功能指标的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示,GDF-15、sVCAM-1、YKL-40 与 TC、TG、LDL、BUN、Scr、FPG、HbA1c、HOMA-IR 均呈正相关,而与 HDL 呈负相关 ($P<0.05$), α -klotho 蛋白与 TC、TG、LDL、BUN、Scr、FPG、HbA1c、HOMA-IR 均呈负相关,而与 HDL 呈正相关 ($P<0.05$),详见表 3。

3 讨论

糖尿病肾病以肾小球结构和功能改变为病理特征,疾病早

期可逆,当出现持续性蛋白尿则病情不可逆转。糖尿病肾病的发病机制复杂,与 T2DM 患者本身的高血糖状态、胰岛素抵抗有关,此外,还与血脂代谢异常、炎症、氧化应激等相关^[1]。国际糖尿病联盟指出^[2],预计到 2030 年,全球 T2DM 患者的总数可达 5.52 亿。随着 T2DM 患者的人数增加,T2DM 相关并发症的发生率也逐渐上升。寻找能够早期诊断糖尿病肾病的血清生物学标志物对改善 T2DM 患者预后意义重大。肾功能指标测定是诊断糖尿病肾病的重要手段之一,但仍有部分患者肾功能指标变化并不明显,造成漏诊进而延误治疗。研究表明^[3],炎症反应激活在糖尿病肾病的病情进展中发挥重要作用。而 YKL-40 已被证实是急慢性炎症反应的标志物,参与内皮功能障碍的发生、新生血管的形成,以及细胞外基质的重塑^[4]。GDF-15 作为一种应激反应蛋白,在心力衰竭、肿瘤等疾病发生时大量表达,以适应各种细胞应激^[5]。sVCAM-1 介导了白细胞活化和内皮细胞损伤,是导致糖尿病性血管病变的基础^[6]。 α -klotho 蛋白主要是由肾脏及心脑等组织表达,可通过抑制炎症反应发挥作用^[7]。既往研究尚未完全明确 GDF-15、sVCAM-1、YKL-40、 α -klotho

表 3 血清 GDF-15、sVCAM-1、YKL-40、 α -klotho 蛋白水平与血糖指标、血脂指标、胰岛素抵抗指标、肾功能指标的相关性分析
Table 3 Correlation Analysis of serum GDF-15, sVCAM-1, YKL-40, α -Klotho protein levels with blood glucose index, blood lipid index, insulin resistance index and renal function index

Indexes	GDF-15		sVCAM-1		YKL-40		α -klotho protein	
	r	P	r	P	r	P	r	P
TC	0.403	0.009	0.498	0.000	0.481	0.000	-0.481	0.000
TG	0.411	0.008	0.415	0.007	0.444	0.003	-0.452	0.000
HDL	-0.397	0.013	-0.402	0.010	-0.478	0.000	0.418	0.007
LDL	0.426	0.006	0.498	0.000	0.495	0.000	-0.495	0.000
BUN	0.448	0.003	0.465	0.000	0.469	0.000	-0.476	0.000
Scr	0.431	0.005	0.391	0.014	0.479	0.000	-0.429	0.009
HbA1c	0.483	0.000	0.429	0.005	0.412	0.007	-0.472	0.000
FPG	0.492	0.000	0.459	0.000	0.468	0.000	-0.488	0.000
HOMA-IR	0.473	0.000	0.387	0.019	0.447	0.003	-0.497	0.000

蛋白对 T2DM 肾病的作用机制,本研究就此展开分析。

本次研究结果表明,与健康志愿者相比,T2DM 肾病患者及 T2DM 无肾病患者血清 GDF-15、sVCAM-1、YKL-40 水平均异常升高, α -klotho 蛋白水平均异常降低。提示血清 GDF-15、sVCAM-1、YKL-40、 α -klotho 蛋白可能参与 T2DM 肾病的病情进展。 α -klotho 蛋白是由 α -klotho 基因编码的跨膜蛋白,具有保护 β 细胞的功能,可促进胰岛素分泌进而降低血糖,延缓肾脏疾病进程^[18]。同时 Su XM 等^[19]学者发现, α -klotho 蛋白可通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统、NF- κ B 信号通路等途径抑制炎症反应引起的肾脏纤维化。因此 T2DM 肾病患者体内 α -klotho 蛋白消耗量较大,引起 α -klotho 蛋白水平下降。在正常生理情况下 GDF-15 仅在前列腺和胎盘中高表达,而在血清、肾脏中微量表达,当机体出现炎症、氧化应激等刺激时,可诱导血清 GDF-15 高表达^[20]。有不少研究^[21,22]发现 YKL-40 在机体处于炎症状态时可发挥血管重塑作用。本研究中 T2DM 肾病患者血清 YKL-40 水平高于 T2DM 无肾病患者可能是因为 T2DM 肾病患者处于慢性低度炎症状态,血管内炎性细胞聚集,诱导单核细胞黏附,进入血管内膜形成巨噬细胞,分泌大量 YKL-40^[23]。sVCAM-1 作为重要的黏附分子,以配体-受体的结合形式,表达于多种细胞表面,促进炎症的发生和发展^[24]。本次研究结果还显示,T2DM 肾病患者存在明显的糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗以及肾功能损伤。高血糖可引起山梨醇堆积,增加超氧化物,使得脑血管舒缩功能紊乱。持续的高血糖可损害内皮细胞,破坏基底膜的完整性,对肾脏产生直接毒性作用^[25]。同时 T2DM 肾病患者由于存在胰岛素抵抗,可导致脂肪细胞膜上受体敏感性变差,致使游离脂肪酸增加,进一步导致 TC、TG、LDL 水平增加,HDL 水平降低^[26]。既往有研究表明^[27],糖脂代谢异常会导致足细胞裂孔隔膜蛋白支架损伤,促使肾小球细胞释放氧自由基,引起肾功能损伤。本次研究结果显示,血清 GDF-15、sVCAM-1、YKL-40、 α -klotho 蛋白与糖脂代谢、胰岛素抵抗及肾功能指标存在相关性。糖脂代谢、胰岛素抵抗及肾功能指标均是临床反映糖尿病肾病的一般性指标。提示 GDF-15、sVCAM-1、YKL-40、 α -klotho 蛋白可能在 T2DM 肾病的发生发

展过程中发挥重要作用,GDF-15、sVCAM-1、YKL-40 可能通过引起糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗环境导致肾脏炎症反应,而 α -klotho 蛋白则可能通过逆转血管炎症反应保护肾脏功能。

综上所述,GDF-15、sVCAM-1、YKL-40、 α -klotho 蛋白在 T2DM 肾病患者血清中均存在异常表达,可能参与 T2DM 肾病的病情进展,临床可以考虑通过观察以上指标的变化预测 T2DM 肾病患者的疾病进展风险。

参考文献(References)

- [1] Góra A, Szczepańska E, Janion K. Knowledge on risk factors for type 2 diabetes mellitus among secondary school students [J]. Rocz Panstw Zakl Hig, 2020, 71(4): 431-443
- [2] 曹东维,朱大龙. 我国糖尿病患者合并肾病的现状[J]. 中国科学(生命科学), 2018, 48(8): 866-871
- [3] Wang Y, Li M, Li C, et al. Efficacy and safety of Shenkang injection as adjuvant therapy in patients with diabetic nephropathy: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(52): e23821
- [4] Nagib AM, Elsayed Matter Y, Gheith OA, et al. Diabetic Nephropathy Following Posttransplant Diabetes Mellitus [J]. Exp Clin Transplant, 2019, 17(2): 138-146
- [5] Flyvbjerg A. The role of the complement system in diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(5): 311-318
- [6] von Scholten BJ, Reinhard H, Hansen TW, et al. Markers of inflammation and endothelial dysfunction are associated with incident cardiovascular disease, all-cause mortality, and progression of coronary calcification in type 2 diabetic patients with microalbuminuria[J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(2): 248-255
- [7] Hamon SM, Griffin TP, Islam MN, et al. Defining reference intervals for a serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) assay in a Caucasian population and its potential utility in diabetic kidney disease (DKD)[J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(4): 510-520
- [8] Umapathy D, Dornadula S, Krishnamoorthy E, et al. YKL-40: A biomarker for early nephropathy in type 2 diabetic patients and its association with inflammatory cytokines [J]. Immunobiology, 2018, 223(11): 718-727

- [9] Rodrigues AM, Serralha RS, Farias C, et al. P2X₇ receptor and klotho expressions in diabetic nephropathy progression [J]. *Purinergic Signal*, 2018, 14(2): 167-176
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(7): 447-498
- [11] 刘希龙, 杜振元, 刘日旭, 等. 糖尿病肾病(DN)患者血清脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin)水平的变化及其与炎症因子的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(12): 2321-2324
- [12] 陈琰, 刘桂峰, 吴玫, 等. 2型糖尿病易感基因单核苷酸多态性分析技术的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(24): 6346-6347
- [13] Moreno JA, Gomez-Guerrero C, Mas S, et al. Targeting inflammation in diabetic nephropathy: a tale of hope [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27(11): 917-930
- [14] Kapoula GV, Kontou PI, Bagos PG. Diagnostic Performance of Biomarkers Urinary KIM-1 and YKL-40 for Early Diabetic Nephropathy, in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(11): 909
- [15] Carlsson AC, Nowak C, Lind L, et al. Growth differentiation factor 15(GDF-15) is a potential biomarker of both diabetic kidney disease and future cardiovascular events in cohorts of individuals with type 2 diabetes: a proteomics approach [J]. *Ups J Med Sci*, 2020, 125(1): 37-43
- [16] 梁颖兰, 张琼. 血液透析联合血液灌流对糖尿病肾病维持性血液透析患者血清vWf、VEGF、sVCAM-1水平的影响 [J]. *贵州医药*, 2018, 42(7): 785-787, 795
- [17] Farias-Basulto A, Martínez-Ramírez HR, Gómez-García EF, et al. Circulating Levels of Soluble Klotho and Fibroblast Growth Factor 23 in Diabetic Patients and Its Association with Early Nephropathy[J]. *Arch Med Res*, 2018, 49(7): 451-455
- [18] Silva AP, Mendes F, Carias E, et al. Plasmatic Klotho and FGF23 Levels as Biomarkers of CKD-Associated Cardiac Disease in Type 2 Diabetic Patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1536
- [19] Su XM, Yang W. α -Klotho is an acute phase protein and altered by restraint stress in mice [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(9): 5922-5926
- [20] Vasanthi M, Adole PS, Pandit VR, et al. Assessment of serum tenascin-C and growth differentiation factor-15 among type 2 diabetes mellitus patients with and without acute coronary syndrome[J]. *J Med Biochem*, 2020, 39(4): 460-466
- [21] Gonen T, Guzel S, Keskinbora KH. YKL-40 is a local marker for inflammation in patients with pseudoexfoliation syndrome [J]. *Eye (Lond)*, 2019, 33(5): 772-776
- [22] Baran A, Myśliwiec H, Sztetling-Jaworowska M, et al. Serum YKL-40 as a potential biomarker of inflammation in psoriasis [J]. *J Dermatolog Treat*, 2018, 29(1): 19-23
- [23] Vega A, Sanchez-Niño MD, Ortiz A, et al. The new marker YKL-40, a molecule related to inflammation, is associated with cardiovascular events in stable haemodialysis patients[J]. *Clin Kidney J*, 2019, 13(2): 172-178
- [24] 李旭升, 傅晓骏, 郎旭罕, 等. 银杏叶提取物对早期糖尿病肾病患者细胞间黏附分子-1和血管细胞黏附分子-1水平的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(5): 412-414
- [25] Waasdorp M, Florquin S, Duitman J, et al. Pharmacological PAR-1 inhibition reduces blood glucose levels but does not improve kidney function in experimental type 2 diabetic nephropathy [J]. *FASEB J*, 2019, 33(10): 10966-10972
- [26] 孙立娟, 温建忠, 尹洪君, 等. 尿酸与糖尿病肾病、血脂代谢及胰岛素抵抗的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(20): 4967-4969
- [27] 李兰, 李建薇. 糖尿病肾病患者糖脂代谢状况与肾功能、炎症反应的相关性[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(10): 1341-1343, 1347

(上接第2678页)

- [22] 邱书瑾, 鱼涛. 胃苏颗粒联合铝镁加混悬液治疗反流性胃炎临床研究[J]. *山西医药杂志*, 2019, 48(16): 2035-2037
- [23] Ramis IB, Vianna JS, Gonçalves CV, et al. Polymorphisms of the IL-6, IL-8 and IL-10 genes and the risk of gastric pathology in patients infected with *Helicobacter pylori* [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2017, 50(2): 153-159
- [24] 康健, 康丽丽, 于浩, 等. 胃溃疡患者血清多肽类激素及胃黏膜中单胺类神经递质的水平及其临床意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(26): 5131-5134
- [25] Kalkan Ç, Soykan I. The Relations Among Serum Ghrelin, Motilin and Gastric Emptying and Autonomic Function in Autoimmune Gastritis[J]. *Am J Med Sci*, 2018, 355(5): 428-433
- [26] 赵璞瑛, 陈浩军, 黄国欣. 胃苏颗粒联合四联疗法治疗Hp相关性消化性溃疡的临床观察 [J]. *世界中医药*, 2019, 14(9): 2448-2450, 2454
- [27] 梁秋, 兰鹏, 杨闯, 等. 胃苏颗粒联合四联疗法治疗慢性萎缩性胃炎临床研究[J]. *国际中医中药杂志*, 2019, 41(7): 688-691
- [28] 王剑, 车玲艳. 胃苏颗粒联合四联疗法对消化性溃疡的疗效[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24(12): 1442-1445