

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.04.008

• 临床研究 •

2 型糖尿病肾病患者血清 HIF-1 α 、ChREBP 与糖脂代谢、肾功能的关系
及其诊断价值分析*孙楠 瞿俊文 谢荟 缪嘉羿 张明^Δ

(上海交通大学医学院附属仁济医院肾内科 上海 200120)

摘要 目的:探讨 2 型糖尿病肾病(T2DKD)患者血清缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、碳水化合物反应元件结合蛋白(ChREBP)与糖脂代谢、肾功能的关系及其诊断价值。方法:选取 2021 年 1 月~2022 年 1 月我院收治的 100 例 T2DKD 患者为 T2DKD 组,另选取同期 100 例单纯 T2DM 患者 T2DM 组,选取我院同期 100 名体检健康者为对照组。检测血清 HIF-1 α 、ChREBP 和糖脂代谢指标[空腹血糖(FBG)、餐后 2hFBG(2hFBG)、血红蛋白 A1c(HbA1c)、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、肾功能指标[尿蛋白/肌酐比(UACR)、估计肾小球滤过率(eGFR)]。采用 Pearson 相关性分析 T2DKD 患者血清 HIF-1 α 、ChREBP 水平与糖脂代谢、肾功能指标的相关性,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HIF-1 α 、ChREBP 水平对 T2DKD 的诊断价值。结果:对照组、T2DM 组、T2DKD 组血清 HIF-1 α 、ChREBP、FBG、2hFBG、HbA1c、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、UACR 水平依次升高,HDL-C、eGFR 依次降低($P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示,T2DKD 患者血清 HIF-1 α 、ChREBP 水平与 FBG、HbA1c、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、UACR 呈正相关,与 HDL-C、eGFR 呈负相关($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 HIF-1 α 、ChREBP 水平单独和联合诊断 T2DKD 的曲线下面积分别为 0.784、0.787、0.882,HIF-1 α 、ChREBP 水平联合诊断的曲线下面积大于各指标单独预测($P<0.05$)。结论:T2DKD 患者血清 HIF-1 α 、ChREBP 水平升高与糖脂代谢紊乱和肾功能降低有关,血清 HIF-1 α 、ChREBP 水平联合诊断 T2DKD 具有一定价值。

关键词: 2 型糖尿病肾病;HIF-1 α ;ChREBP;糖脂代谢;肾功能;诊断价值

中图分类号:R587.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)04-641-05

Relationship between Serum HIF-1 α , ChREBP and Glucose and Lipid Metabolism, Renal Function in Patients with Type 2 Diabetic Kidney Disease and its Diagnostic Value*SUN Nan, QU Jun-wen, XIE Hui, MIAO Jia-yi, ZHANG Ming^Δ

(Department of Nephrology, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 200120, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α), carbohydrate response element binding protein (ChREBP) and glucose and lipid metabolism, renal function in patients with type 2 diabetic kidney disease (T2DKD) and its diagnostic value. **Methods:** 100 patients with T2DKD who were admitted to our hospital from January 2021 to January 2022 were selected as T2DKD group, 100 patients with simple T2DM during the same period were selected as T2DM group, and 100 healthy people in our hospital during the same period were selected as control group. Serum HIF-1 α , ChREBP and glucose and lipid metabolism indexes [fasting blood glucose (FBG), postprandial 2hFBG (2hFBG), hemoglobin A1c (HbA1c), homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)], renal function indexes [urinary albumin/creatinine ratio (UACR), estimated glomerular filtration rate (eGFR)] were detected. The correlation between serum HIF-1 α and ChREBP levels and glycolipid metabolism and renal function indexes in T2DKD patients were analyzed by pearson correlation analysis, the diagnostic value of serum HIF-1 α and ChREBP levels in T2DKD were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The levels of serum HIF-1 α , ChREBP, FBG, 2hFBG, HbA1c, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C and UACR in control group, T2DM group and T2DKD group increased in turn, while HDL-C and eGFR decreased in turn ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that, serum HIF-1 α and ChREBP levels in T2DKD patients were positively correlated with FBG, HbA1c, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C and UACR, and negatively correlated with HDL-C and eGFR($P<0.05$).

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81770748)

作者简介:孙楠(1996-),男,硕士,住院医师,研究方向:糖尿病肾病及移植排斥,E-mail: am_nansun@163.com

^Δ 通讯作者:张明(1973-),男,博士,主任医师、教授,研究方向:糖尿病肾病及移植排斥,E-mail: drmingzhang@126.com

(收稿日期:2023-07-07 接受日期:2023-07-29)

05). ROC curve analysis showed that, the area under the curve of serum HIF-1 α and ChREBP levels alone and combined diagnosis of T2DKD was 0.784, 0.787 and 0.882 respectively, and the area under the curve of combined diagnosis of HIF-1 α and ChREBP levels was greater than that of each index alone ($P < 0.05$). **Conclusion:** The increase of serum HIF-1 α and ChREBP levels in T2DKD patients is related to the disorder of glucose and lipid metabolism and the decrease of renal function, the combination of serum HIF-1 α and ChREBP levels has certain value in the diagnosis of T2DKD.

Key words: Type 2 diabetic kidney disease; HIF-1 α ; ChREBP; Glucose and lipid metabolism; Renal function; Diagnostic value

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

Article ID: 1673-6273(2024)04-641-05

前言

2型糖尿病肾病(type 2 diabetic kidney disease, T2DKD)是指由2型糖尿病(type 2 diabetic mellitus, T2DM)引起的肾脏结构和功能障碍,包括特征性肾脏病理损伤、尿液和/或血液成分异常、肾小球滤过率下降和/或升高和影像学检查异常等^[1,2]。T2DKD起病隐匿,大多患者出现症状时已发展至大量蛋白尿期,进至终末期肾病风险大大增加,严重威胁患者预后,因此早期识别并诊断T2DKD对患者治疗具有重要意义^[3]。研究表明,炎症反应、糖脂代谢异常、氧化应激等均参与着T2DKD发生发展过程^[4]。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)能通过炎症反应、氧化应激等引起糖脂代谢紊乱和胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)^[5]。同时相关研究指出, HIF-1 α 能通过调节不同靶点参与肾脏炎症、纤维化,与肾小球病变密不可分^[6]。碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)能通过影响胰岛素敏感性等导致IR,促进糖尿病发生发展^[6]。另有研究报道, ChREBP与肾脏的慢性炎症和纤维化有关^[7]。本研究拟探讨T2DKD患者血清HIF-1 α 、ChREBP与糖脂代谢、肾功能的关系及其诊断价值,以期为促进T2DKD早期诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月~2022年1月我院收治的100例T2DKD患者为T2DKD组,女41例、男59例;年龄范围42~85岁,平均(62.38 $\pm$ 8.88)岁;另选取同期100例单纯T2DM患者为T2DM组,女37例、男63例;年龄范围35~80岁,平均(62.99 $\pm$ 9.06)岁。纳入标准:(1)T2DM符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》相关诊断标准^[8];(2)T2DKD符合《中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识》相关诊断标准^[9];(3)患者或家属签署知情同意书。排除标准:(1)因药物、缺血等其他原因引起肾脏损害的T2DKD患者;(2)合并急性慢性感染;(3)合并自身免疫性疾病;(4)合并恶性肿瘤;(5)合并其他内分泌疾病。选取我院同期100名体检健康者为对照组,女40例、男60例;年龄范围18~75岁,平均(61.77 $\pm$ 9.20)岁;三组一般资料具有可比性($P > 0.05$)。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

采集所有患者入院次日、对照组体检时的尿液和空腹静脉血各7 mL,采用酶联免疫吸附法检测HIF-1 α (试剂盒购自上海继和生物科技有限公司)、ChREBP(试剂盒购自江西江蓝纯生物试剂有限公司)、尿白蛋白(试剂盒购自武汉益普生物科技有

限公司)水平。采用全自动生化分析仪(瑞士罗氏公司,型号:cobas E702)检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2h FBG (2hFBG)、空腹胰岛素、血脂四项[总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)]、血肌酐和尿肌酐水平,糖化血红蛋白分析仪(日本爱科莱公司,型号:AKL8180;原装配套试剂盒)检测血红蛋白A1c(hemoglobin A1c, HbA1c)。计算稳态模型评估-IR(homeostasis model assessment-IR, HOMA-IR) = FBG (mmol/L) $\times$ 空腹胰岛素(μ U/mL)/22.5^[10]。计算尿白蛋白/肌酐比(urinary albumin to creatinine ratio, UACR)(mg/g) = 尿白蛋白(mg/L)/尿肌酐(g/L), 计算估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR): eGFR = 186 $\times$ 血肌酐(mg/dl)^{-1.154} $\times$ 年龄(岁)^{-0.0203} (女性 0.0208 $\times$ 0.742)^[11]。

1.3 统计学分析

采用SPSS24.0统计学软件进行数据处理。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以表示,采用组间两两比较LSD-t检验或多组数据对比F检验;采用Pearson相关性分析T2DKD患者血清HIF-1 α 、ChREBP水平与糖脂代谢、肾功能指标的相关性;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清HIF-1 α 、ChREBP水平对T2DKD的诊断价值, Hanley & McNeil 检验比较曲线下面积(area under the curve, AUC);以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清HIF-1 α 、ChREBP水平比较

T2DM组、T2DKD组血清HIF-1 α 、ChREBP水平高于对照组,且T2DKD组高于T2DM组,具有统计学差异($P < 0.05$)。见表1。

2.2 三组糖脂代谢和肾功能指标比较

T2DM组、T2DKD组FBG、2hFBG、HbA1c、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、UACR水平高于对照组,且T2DKD组高于T2DM组;HDL-C、eGFR低于对照组,且T2DKD组低于T2DM组。差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 T2DKD患者血清HIF-1 α 、ChREBP水平与糖脂代谢、肾功能指标的相关性

Pearson相关性分析显示,T2DKD患者血清HIF-1 α 、ChREBP水平与FBG、2hFBG、HbA1c、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、UACR呈正相关,与HDL-C、eGFR呈负相关($P < 0.05$)。见表3。

2.4 血清 HIF-1 α 、ChREBP 水平对 T2DKD 的诊断价值

ROC 曲线分析显示,血清 HIF-1 α 、ChREBP 水平单独和联合诊断 T2DKD 的 AUC 分别为 0.784、0.787、0.882,HIF-1 α 、

ChREBP 水平联合诊断的 AUC 大于各指标单独预测 ($Z=3.564, 4.006, P$ 均 <0.001)。见表 4 和图 1。

表 1 三组血清 HIF-1 α 、ChREBP 水平比较(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of serum HIF-1 α and ChREBP levels among three groups(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	HIF-1 α	ChREBP
T2DKD group	100	0.90 $\pm$ 0.22* [#]	312.70 $\pm$ 130.42* [#]
T2DM group	100	0.64 $\pm$ 0.26*	184.03 $\pm$ 79.01*
Control group	100	0.53 $\pm$ 0.20	136.90 $\pm$ 59.58
F	-	68.218	92.687
P	-	<0.001	<0.001

Note: Compare with control group, * $P<0.05$; Compare with T2DM group, [#] $P<0.05$.

表 2 三组糖脂代谢和肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of glucose and lipid metabolism and renal function indexes among three groups($\bar{x} \pm s$)

Indexes	T2DKD group(n=100)	T2DM group(n=100)	Control group(n=100)	F	P
FBG(mmol/L)	8.44 $\pm$ 0.86* [#]	7.51 $\pm$ 0.54*	5.14 $\pm$ 0.55	658.559	<0.001
2hFBG(mmol/L)	15.09 $\pm$ 0.92	12.89 $\pm$ 1.01	8.03 $\pm$ 1.55	915.608	<0.001
HbA1c(%)	8.13 $\pm$ 1.19* [#]	7.21 $\pm$ 1.09*	4.54 $\pm$ 1.05	282.179	<0.001
HOMA-IR	4.82 $\pm$ 1.26* [#]	4.05 $\pm$ 1.09*	0.98 $\pm$ 0.48	412.083	<0.001
TC(mmol/L)	6.12 $\pm$ 1.14* [#]	5.36 $\pm$ 0.94*	4.06 $\pm$ 0.34	141.267	<0.001
TG(mmol/L)	2.15 $\pm$ 0.49* [#]	1.88 $\pm$ 0.29*	1.34 $\pm$ 0.18	143.698	<0.001
HDL-C(mmol/L)	0.77 $\pm$ 0.15* [#]	0.96 $\pm$ 0.22*	1.27 $\pm$ 0.21	162.652	<0.001
LDL-C(mmol/L)	3.42 $\pm$ 0.59* [#]	3.05 $\pm$ 0.45*	2.01 $\pm$ 0.23	264.478	<0.001
UACR(mg/g)	137.86 $\pm$ 44.06* [#]	17.26 $\pm$ 6.16*	6.06 $\pm$ 2.60	806.728	<0.001
eGFR(mL/min/1.73 m ²)	57.15 $\pm$ 5.53* [#]	103.39 $\pm$ 34.44*	114.47 $\pm$ 8.29	215.760	<0.001

Note: Compare with control group, * $P<0.05$; Compare with T2DM group, [#] $P<0.05$.

表 3 T2DKD 患者血清 HIF-1 α 、ChREBP 水平与糖脂代谢、肾功能指标的相关性Table 3 Correlation of serum HIF-1 α and ChREBP levels with glucose and lipid metabolism and renal function indexes in T2DKD patients

Indexes	HIF-1 α		ChREBP	
	r	P	r	P
FBG	0.557	<0.001	0.555	<0.001
2hFBG	0.587	<0.001	0.591	<0.001
HbA1c	0.638	<0.001	0.621	<0.001
HOMA-IR	0.701	<0.001	0.695	<0.001
TC	0.510	<0.001	0.555	<0.001
TG	0.551	<0.001	0.569	<0.001
HDL-C	-0.573	<0.001	-0.520	<0.001
LDL-C	0.609	<0.001	0.580	<0.001
UACR	0.658	<0.001	0.673	<0.001
eGFR	-0.689	<0.001	-0.710	<0.001

3 讨论

T2DKD 是 T2DM 患者常见的并发症之一,典型临床特征为渐进性肾功能降低和进展性蛋白尿,晚期可出现严重肾衰

表 4 血清 HIF-1 α 、ChREBP 水平对 T2DKD 的诊断价值
Table 4 Diagnostic value of serum HIF-1 α and ChREBP levels in T2DKD

Indexes	AUC	95%CI	Best cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Maximum Joden index
HIF-1 α	0.784	0.721~0.839	0.71 ng/mL	88.00	57.00	0.450
ChREBP	0.787	0.723~0.841	240.15 ng/mL	66.00	78.00	0.440
Union	0.882	0.829~0.923	-	97.00	62.00	0.590

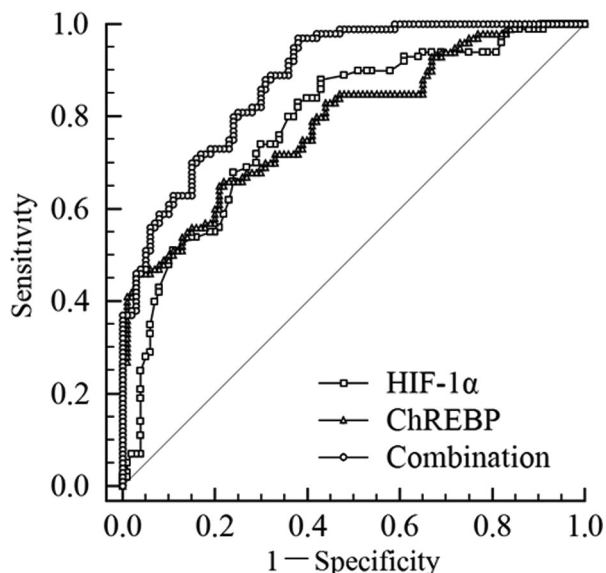


图 1 血清 HIF-1 α 、ChREBP 水平诊断 T2DKD 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of serum HIF-1 α and ChREBP levels for the diagnosis of T2DKD

竭,发展为终末期肾病风险远高于其他慢性肾病,且由于 T2DKD 还可加剧血管病变增加心血管疾病风险,因此无论采用何种肾脏替代治疗方式,T2DKD 患者生存率也显著低于其他原因所致终末期肾病^[11,12]。因此早期诊断 T2DKD 是促进患者早期诊治和改善预后的重要措施。病理穿刺检查是 T2DKD 诊断的重要有效手段,但肾脏穿刺活检痛苦大,不适用广大 T2DM 患者。目前临床主要通过尿白蛋白升高和/或 eGFR 下降,并排除其他原因所致慢性肾脏疾病对 T2DKD 进行诊断,但部分患者由于病情隐匿未能及时进行早筛评估,导致病情发展和患者救治时间延迟,预后较差^[12]。同时 T2DKD 发病受多种因素影响,详细机制尚未完全明确,因此有必要探索其他 T2DKD 诊断标志物,以促进 T2DKD 诊治。

目前研究认为,T2DKD 是糖脂代谢紊乱、炎症反应、氧化应激、纤维化改变等因素相互作用而导致的结果,T2DM 患者由于 IR 引起糖脂代谢紊乱,血糖持续升高能加重大量蛋白于肾小球血管内膜下沉积,改变肾小球血流动力学而导致 T2DKD;脂代谢紊乱能引起肾脏中胆固醇和 TG 沉积,通过引起肾小球硬化导致 T2DKD;同时糖脂代谢紊乱也能促进炎症反应和氧化应激,损伤肾小球、肾小管等组织并诱导其纤维化和凋亡,导致 T2DKD^[3,12]。FBG、2hFBG、HbA1c、HOMA-IR 是反映糖代谢的重要指标,TC、TG、HDL-C、LDL-C 是反映脂代谢的重要指标,UACR、eGFR 是诊断 T2DKD 的重要肾功能指标。本研究结果显示,T2DM 组、T2DKD 组 FBG、2hFBG、HbA1c、

HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、UACR 水平高于对照组,且 T2DKD 组高于 T2DM 组;对照组、T2DM 组、T2DKD 组中 HDL-C、eGFR 水平依次显著降低。说明 T2DM 患者存在明显糖脂代谢紊乱和肾功能损害,T2DKD 患者糖脂代谢紊乱和肾功能损害进一步加重,符合 T2DKD 病程病变结果。

HIF-1 α 是缺氧条件下大量表达的一种转录调节因子,能通过控制下游百种基因表达以维持缺氧条件下细胞和组织环境的稳定,虽然 HIF-1 α 能增强组织对缺氧的耐受性,以缓解因缺氧导致的组织损伤,但大量表达又可激活炎症反应和氧化应激信号通路,加剧组织损伤^[13]。Zhao M 等^[14]研究报道,HIF-1 α 在高糖和缺氧环境中大量表达,能激活含 Jumonji C 结构域 1A 增强高糖和缺氧诱导内皮细胞炎症反应、氧化应激,敲低 HIF-1 α 能抑制炎症反应、氧化应激进展。相关研究报道^[15],HIF-1 α 上调能激活受体酪氨酸激酶样孤儿受体 2/核因子- κ B 信号通路,增强高血糖诱导血管内皮炎症反应和氧化应激。上述研究表明,HIF-1 α 与高糖环境下炎症反应和氧化应激密切相关。此外有报道指出,抑制 HIF-1 α 能通过抑制炎症反应、氧化应激和纤维化改善肾脏损伤^[16,17]。基于此推测 HIF-1 α 可能与 T2DKD 进程有关。本研究结果显示,对照组、T2DM 组、T2DKD 组血清 HIF-1 α 水平依次升高,与 FBG、2hFBG、HbA1c、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、UACR 呈正相关,与 HDL-C、eGFR 呈负相关。说明血清 HIF-1 α 水平参与 T2DKD 发生,并与 T2DKD 患者糖脂代谢紊乱和肾功能降低有关。分析原因可能是 T2DKD 患者因糖脂代谢紊乱损伤肾血管,缺血缺氧环境诱导 HIF-1 α 转录增加,因此 HIF-1 α 水平与糖脂代谢指标有关^[13]。而随着肾脏缺氧进一步加重,HIF-1 α 大量表达激活了炎症反应和氧化应激信号通路,诱导肾细胞纤维化和凋亡,导致肾功能持续下降而引起 T2DKD^[18,19]。

ChREBP 是一种依赖高葡萄糖的转录因子,其 C 端和 N 端具有葡萄糖反应保守元件和低糖抑制域,低糖环境中低糖抑制域能抑制 ChREBP 转录,高糖环境下该抑制作用解除能促进 ChREBP 激活和转录^[20]。最初研究发现 ChREBP 能调节肝脏糖酵解和脂肪合成,肝内 ChREBP 激活能促进 IR,而敲除 ChREBP 能改善 IR、葡萄糖耐量和脂代谢异常^[21]。近年研究发现,ChREBP 可以直接调控多种靶基因诱导胰岛 β 细胞障碍和凋亡导致 IR,进而参与糖尿病、脂肪肝、肥胖等多种代谢性疾病^[22]。Noblet 等^[23]研究报道,抑制 ChREBP 能促进 db/db 小鼠(肥胖症、糖尿病、脂肪代谢障碍)胰岛素分泌,改善葡萄糖稳态,进而改善其糖脂代谢紊乱。霍明等^[24]研究报道,ChREBP 在 db/db 小鼠肾脏中高表达,敲低 ChREBP 能抑制肾小球系膜细胞纤维化。推测 ChREBP 可能与 T2DKD 进程有关。本研究结

果显示, 对照组、T2DM 组、T2DKD 组血清 ChREBP 水平依次升高, 与 FBG、2hFBG、HbA1c、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、UACR 呈正相关, 与 HDL-C、eGFR 呈负相关。说明血清 ChREBP 水平参与 T2DKD 发生, 并与 T2DKD 患者糖脂代谢紊乱和肾功能降低有关。分析原因可能是 T2DKD 患者因血糖水平升高促进 ChREBP 激活和转录, 导致血清 ChREBP 水平升高^[20]。而 ChREBP 水平升高能诱导胰岛 β 细胞障碍和凋亡, 增强患者 IR 导致糖脂代谢紊乱进一步加重, 糖脂代谢紊乱通过缺血缺氧和激活炎症反应等增加肾脏损伤, 进而导致 T2DKD 发生^[25,26]。

最后本研究通过绘制 ROC 曲线发现, 血清 HIF-1 α 水平为 0.71 ng/mL 时诊断 T2DKD 的 AUC 为 0.784; 血清 ChREBP 水平为 240.15 ng/mL 时诊断 T2DKD 的 AUC 为 0.787; 血清 HIF-1 α 、ChREBP 水平联合诊断 T2DKD 的 AUC 大于 HIF-1 α 、ChREBP 单独诊断, AUC 为 0.882。说明血清 HIF-1 α 、ChREBP 水平可能成为 T2DKD 辅助诊断指标, 且联合检测血清 HIF-1 α 、ChREBP 水平能提升 T2DKD 的诊断价值。

综上所述, 血清 HIF-1 α 、ChREBP 水平升高与 T2DKD 患者糖脂代谢紊乱和肾功能降低有关, 血清 HIF-1 α 、ChREBP 水平联合对 T2DKD 的诊断具有一定价值。

参考文献(References)

- [1] Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(8): 1366-1373.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 762-784
- [3] 侯蓓蓓, 熊亚丹, 胡雷袁, 等. NLR、PLR、TyG 指数与 2 型糖尿病肾病患者肾功能、胰岛素抵抗和颈动脉粥样硬化的关系[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(7): 1288-1293.
- [4] Catrina SB, Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications[J]. Diabetologia, 2021, 64(4): 709-716.
- [5] 林永强, 陈恬恬, 王超超, 等. 慢性肾脏病患者血清 HIF-1 α 、TGF- β 1 与肾小管间质纤维化及疾病进展的关系 [J]. 中华全科医学, 2021, 19(11): 1868-1871, 1978.
- [6] 崔中锐, 王敬泽, 向禹, 等. ChREBP 在糖脂代谢和肿瘤中的作用及其机制的研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(4): 438-448.
- [7] Chen Y, Wang YJ, Zhao Y, et al. Carbohydrate response element binding protein (ChREBP) modulates the inflammatory response of mesangial cells in response to glucose [J]. Biosci Rep, 2018, 38(6): BSR20180767.
- [8] 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]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [9] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5): 379-385.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会胰岛素抵抗学组 (筹). 胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见 [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(6): 377-385.
- [11] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2020, 98(4S): S1-S115.
- [12] 张俊清, 苏白海, 张捷, 等. 糖尿病肾脏疾病早期预测与诊断专家共识[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(6): 522-532.
- [13] 朱培, 唐梦燕, 闫东梅. HIF-1 α 及其相关信号转导通路在疾病中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(13): 1650-1653, 1657.
- [14] Zhao M, Wang S, Zuo A, et al. HIF-1 α /JMJD1A signaling regulates inflammation and oxidative stress following hyperglycemia and hypoxia-induced vascular cell injury [J]. Cell Mol Biol Lett, 2021, 26(1): 40.
- [15] Li ZL, Ji JL, Wen Y, et al. HIF-1 α is transcriptionally regulated by NF- κ B in acute kidney injury [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2021, 321(2): F225-F235.
- [16] 王东, 倪洁. HIF-1 α 在慢性肾脏病中的研究进展[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2021, 10(5): 288-291.
- [17] Zhang H, Xu R, Wang Z. Contribution of oxidative stress to HIF-1-mediated profibrotic changes during the kidney damage [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 10(2021): 6114132.
- [18] Feng X, Wang S, Sun Z, et al. Ferroptosis enhanced diabetic renal tubular injury via HIF-1 α /HO-1 pathway in db/db mice [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 2(12): 626390.
- [19] Packer M. Mechanisms leading to differential hypoxia-inducible factor signaling in the diabetic kidney: Modulation by SGLT2 inhibitors and hypoxia mimetics [J]. Am J Kidney Dis, 2021, 77(2): 280-286.
- [20] 陈琰, 白倩, 蔡妍, 等. 2 型糖尿病患者血清 ChREBP 水平与糖尿病肾病的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(12): 21-26.
- [21] 冉慧, 苏青. 碳水化合物反应元件结合蛋白在肝脏和脂肪组织中的作用及其调节脂质生成的机制研究进展[J]. 上海医学, 2018, 41(12): 760-763.
- [22] 陆心雨, 陈希田, 韦晓博, 等. 胰岛 β 细胞中碳水化合物反应元件结合蛋白的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2018, 39(1): 61-64
- [23] Noblet B, Benhamed F, O'Sullivan I, et al. Dual regulation of TxNIP by ChREBP and FoxO1 in liver[J]. iScience, 2021, 24(3): 102218.
- [24] 霍明, 臧会玲, 张冬娟, 等. 碳水化合物反应元件结合蛋白活性增加在 2 型糖尿病模型 db/db 小鼠肝脂质过度沉积中的作用 [J]. 北京大学学报(医学版), 2009, 41(3): 307-312.
- [25] Suzuki S, Yokoyama A, Noro E, et al. Expression and pathophysiological significance of carbohydrate response element binding protein (ChREBP) in the renal tubules of diabetic kidney[J]. Endocr J, 2020, 67(3): 335-345.
- [26] Iizuka K. The Roles of Carbohydrate Response Element Binding Protein in the Relationship between Carbohydrate Intake and Diseases [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 12058.