

## · 论著 ·

# 血管生成素样蛋白 6、瘦素与糖尿病肾病的关系

常海瑶<sup>1</sup> 刘晶<sup>2</sup> 吴文昊<sup>2</sup> 牛乐乐<sup>2</sup> 李兴<sup>2</sup><sup>1</sup>山西医科大学,太原 030001; <sup>2</sup>山西医科大学第二医院内分泌科,太原 030009

通信作者:李兴,Email:13503504180@163.com

**【摘要】 目的** 测定糖尿病肾病(DN)患者血清血管生成素样蛋白 6(ANGPTL6)及瘦素水平,探讨 ANGPTL6、瘦素与 DN 的关系。**方法** 选取 2018 年 12 月—2019 年 12 月于山西医科大学第二医院内分泌科住院治疗的 97 例 2 型糖尿病患者作为研究对象,按尿白蛋白排泄率(UAER)将其分为 DN 组(47 例,UAER $\geq$ 30 mg/24 h)、单纯 2 型糖尿病组(T2DM 组,50 例,UAER $<$ 30 mg/24 h),另选取 58 名同时段正常体检人员作为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 ANGPTL6、瘦素水平,全自动分析仪测定空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇;放射免疫法测定空腹胰岛素,采用稳态模型评估胰岛素抵抗指数,Pearson 相关分析二者与生化指标的相关性,多元线性回归分析影响 UAER 的因素。**结果** 与对照组、T2DM 组相比,DN 组 ANGPTL6 水平显著升高( $F=13.53, P<0.05$ ),ANGPTL6 与年龄、收缩压、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、HbA1c、UAER、瘦素呈正相关( $r=0.23, 0.30, 0.17, 0.21, 0.23, 0.29, P$  均 $<0.05$ );瘦素在对照组、T2DM 组、DN 组呈逐渐升高趋势( $F=6.09, P<0.05$ ),瘦素与年龄、体重指数、收缩压、HOMA-IR、HbA1c、UAER、ANGPTL6 呈正相关( $r=0.31, 0.23, 0.25, 0.29, 0.21, 0.25, 0.29, P$  均 $<0.05$ );多元线性回归分析显示,空腹血糖( $\beta=76.24, P<0.001$ )、HbA1c( $\beta=-28.36, P<0.001$ )、HOMA-IR( $\beta=-145.13, P<0.001$ )、ANGPTL6( $\beta=66.15, P<0.001$ )、瘦素( $\beta=8.76, P=0.02$ )是 DN 的重要影响因素。**结论** DN 患者 ANGPTL6、瘦素水平升高,二者与 DN 的发生、发展密切相关。

**【关键词】** 2 型糖尿病;糖尿病肾病;血管生成素样蛋白 6;瘦素

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200208-02009

**Relationship between angiogenin-like protein 6, leptin and diabetic nephropathy** Chang Haiyao<sup>1</sup>, Liu Jing<sup>2</sup>, Wu Wenhao<sup>2</sup>, Niu Lele<sup>2</sup>, Li Xing<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030009, China  
Corresponding author: Li Xing, Email:13503504180@163.com

**【Abstract】 Objective** To measure serum levels of angiogenin-like protein 6 (ANGPTL6) and leptin in patients with diabetic nephropathy (DN), and to investigate the relationship between ANGPTL6, leptin and DN. **Methods** A total of 97 hospitalized patients with type 2 diabetes were selected from December 2018 to December 2019 in the Department of Endocrinology, The Second Hospital of Shanxi Medical University as the research subjects. They were divided into DN group [47 cases, urinary albumin excretion rate (UAER) $\geq$ 30 mg/24 h], and single type 2 diabetes group (T2DM group, 50 cases, UAER $<$ 30 mg/24 h) according to UAER, and 58 with normal medical personnel were selected as the control group at the same time. Serum levels of ANGPTL6 and leptin were detected by enzymatic immunosorbent assay (ELISA); fasting blood glucose, triglyceride, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol were measured by automatic analyzer; fasting insulin was measured by radioimmunoassay; insulin resistance index was evaluated by homeostasis model. The correlation between serum levels of ANGPTL6 and leptin was analyzed by Pearson correlation analysis, and the factors affecting UAER were analyzed by multiple linear regression. **Results** Compared with control group and T2DM group, ANGPTL6 level in DN group was significantly increased ( $F=13.53, P<0.05$ ), and ANGPTL6 was positively correlated with age, systolic blood pressure (SBP), homeostasis model evaluation-insulin resistance index

(HOMA-IR), glycated hemoglobin (HbA1c), urinary albumin excretion rate (UAER), and leptin ( $r=0.23, 0.30, 0.17, 0.21, 0.23, 0.29$ , all  $P<0.05$ ). Leptin level was gradually increased from control group, T2DM group to DN group ( $F=6.09, P<0.05$ ). Leptin was positively correlated with age, body mass index, SBP, HOMA-IR, HbA1c, UAER, and ANGPTL6 ( $r=0.31, 0.23, 0.25, 0.29, 0.21, 0.25, 0.29$ , all  $P<0.05$ ). In the multivariate linear regression analysis, fasting blood glucose ( $\beta=76.24, P<0.001$ ), HbA1c ( $\beta=-28.36, P<0.001$ ), HOMA-IR ( $\beta=-145.13, P<0.001$ ), ANGPTL6 ( $\beta=66.15, P<0.001$ ), and leptin ( $\beta=8.76, P=0.02$ ) were important factors affecting DN. **Conclusion** The levels of ANGPTL6 and leptin are increased in patients with DN, which are closely related to the occurrence and development of DN.

**【Key words】** Type 2 diabetes mellitus; Diabetic nephropathy; Angiogenin-like protein 6; Leptin

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200208-02009

糖尿病肾病(DN)是糖尿病微血管并发症之一,是终末期肾脏疾病的最主要病因<sup>[1]</sup>。糖代谢紊乱、高血压、高血脂、年龄等均是DN的危险因素<sup>[2]</sup>。DN发生的分子机制可能为高糖诱导肾小球系膜细胞外基质产生、增加IV型胶原纤维和纤维连接蛋白的表达,导致肾小球硬化和间质损伤,但具体机制仍不清楚<sup>[3]</sup>。血管生成素样蛋白6(ANGPTL6)主要在肝脏、脂肪组织中表达,可抑制肝细胞中的糖异生,此外,ANGPTL6可诱导内皮细胞损伤,导致微血管缺血、缺氧的发生<sup>[4-5]</sup>。瘦素是由脂肪细胞分泌的调节机体能量平衡的多肽类激素,在促进肾脏病理生理变化中有直接作用<sup>[6-7]</sup>。有研究显示,瘦素可调节血清ANGPTL6的表达<sup>[8]</sup>。因此,ANGPTL6与瘦素可能起协同作用,并与DN相关。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象与分组** 选取2018年12月—2019年12月在山西医科大学第二医院内分泌科住院治疗的2型糖尿病患者97例,根据尿白蛋白排泄率(UAER)分为两组:单纯2型糖尿病组50例(UAER<30 mg/24 h),男34例,女16例,平均年龄为(54.46±13.02)岁,平均病程为(3.37±5.89)年;DN组47例(UAER≥30 mg/24 h),男27例,女20例,平均年龄为(60.47±13.87)岁,平均病程为(9.56±22.49)年;同时选取该院同期58名体检正常者作为对照组,其中男32名,女26名,平均年龄为(46.26±12.87)岁。2型糖尿病根据1999年世界卫生组织(WHO)的诊断标准。DN组:收集的患者数据中并无活动性尿沉渣异常,无短期内估算的肾小球滤过率(eGFR)迅速下降、短期内UAER迅速升高或肾病综合征,故未行肾脏穿刺,故根据UAER升高而做出临床诊断。糖尿病组治疗情况:住院期间平均空腹血糖水平(6.78~10.54 mmol/L),合并高血压者服用降压药(氯沙坦钾片)后监测血压波动于

129/76~154/94 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),合并高血脂症者给予降脂药(阿托伐他汀钙片),期间未复查血脂,未随访;DN组治疗情况:住院期间平均空腹血糖水平8.56~15.46 mmol/L,合并高血压者服用降压药(氯沙坦钾片联合苯磺酸左旋氨氯地平片)后监测血压波动于148/98~167/108 mmHg,合并高血脂症者给予降脂药(阿托伐他汀钙片),期间未复查血脂,未随访。排除标准:(1)糖尿病急性并发症。(2)1型糖尿病及其他类型糖尿病患者。(3)尿路感染及其他严重感染者。(4)痛风。(5)合并其他系统疾病等。(6)除外影响尿蛋白的各种生理病理疾病。(7)合并原发性、继发性肾脏疾病及药物导致的UAER升高。本研究获得山西医科大学第二医院伦理委员会的批准,所有受试者均签署知情同意书。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 标本留取及生化指标测定** 所有研究对象空腹8 h,次日晨7:00抽取静脉血,离心、分离血清后80℃冰箱储存,用于测定血清ANGPTL6、瘦素水平;同时抽取静脉血用于测定空腹血糖、HbA1c、空腹胰岛素(FINS)、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)等指标;留取尿标本,测定尿微量白蛋白及尿肌酐值;稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=空腹血糖×FINS/22.5;同时进行身高、体重的测量,并计算体重指数=体重/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)。

**1.2.2 ANGPTL6、瘦素水平的测定** 采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清ANGPTL6、瘦素水平。过程如下:实验前标准品、试剂及样本准备;加样(标准品或样本)100 μl,37℃孵育60 min,不洗;甩干,加检测溶液A 100 μl,37℃孵育60 min;重复洗板3次;加检测溶液B 100 μl,37℃孵育30 min;洗板5次;加TMB底物90 μl,37℃反应10~20 min;加

表 1 3 组间一般资料及生化指标的比较[ $(\bar{x} \pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

组别	例数	男	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
对照组	58	32(55.2)	46.26 ± 12.87	24.55 ± 3.21	124.55 ± 15.92	76.98 ± 10.63
T2DM 组	50	34(68.0)	54.46 ± 13.02 <sup>a</sup>	23.87 ± 4.08	130.35 ± 14.35	80.35 ± 11.72
DN 组	47	27(57.4)	60.47 ± 13.87 <sup>b</sup>	25.34 ± 3.68	148.11 ± 15.17 <sup>a</sup>	80.96 ± 12.92
<i>F</i> / $\chi^2$ 值		2.02	15.16	0.96	21.66	1.85
<i>P</i> 值		0.363	<0.001	0.388	<0.001	0.162

	例数	FBG(mmol/L)	FINs(μIU/ml)	HOMA - IR	HbA1c( %)	LDL-C( mmol/L)
对照组	58	5.13 ± 1.97	5.08 ± 2.59	1.16 ± 1.52	5.44 ± 1.87	2.66 ± 0.73
T2DM 组	50	7.15 ± 2.44 <sup>a</sup>	9.97 ± 2.13 <sup>a</sup>	3.19 ± 1.25 <sup>a</sup>	7.03 ± 1.98 <sup>a</sup>	2.63 ± 0.80
DN 组	47	8.32 ± 2.33 <sup>b</sup>	11.34 ± 2.92 <sup>b</sup>	4.22 ± 1.82 <sup>b</sup>	8.56 ± 2.22 <sup>b</sup>	2.75 ± 0.83
<i>F</i> / $\chi^2$ 值		45.25	139.40	85.04	52.94	0.22
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.803

组别	例数	HDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	Scr (μmol/L)	ANGPTL6 (μg/L)	瘦素 (μg/L)
对照组	58	2.21 ± 0.57	1.58 ± 0.91	4.47 ± 0.92	64.32 ± 18.95	10.32 ± 6.55	0.58 ± 1.46
T2DM 组	50	1.11 ± 0.25	1.89 ± 0.87	4.17 ± 1.19	69.21 ± 20.67	11.71 ± 5.83	1.30 ± 1.39
DN 组	47	1.05 ± 0.29	2.10 ± 1.68	4.54 ± 1.22	69.98 ± 22.78	23.11 ± 6.03 <sup>a</sup>	2.80 ± 1.43 <sup>a</sup>
<i>F</i> / $\chi^2$ 值		1.51	2.07	0.46	9.45	13.53	6.09
<i>P</i> 值		<0.225	<0.132	<0.631	<0.32	<0.001 <sup>c</sup>	0.003 <sup>c</sup>

注: T2DM 组: 单纯 2 型糖尿病组; DN 组: 糖尿病肾病组; BMI: 体重指数; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; FBG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; Scr: 肌酐; ANGPTL6: 血管生成素样蛋白 6; 其中<sup>a</sup> 代表该变量在 3 组之间存在统计学差异; 与对照组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 T2DM 组相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 1 mmHg = 0.133 kPa

终止液 50 μl, 用酶标仪在 450 nm 测定 OD 值, 做出标准曲线, 将 OD 值带入方程, 求出样品浓度 (ANGPTL6 的检测范围: 3.12 ~ 200 μg/L, 瘦素检测范围: 0.156 ~ 10 μg/L), 试剂盒购自武汉云克隆科技股份有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 统计软件进行分析, 计量资料服从正态分布的采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用方差分析, 进一步使用 *LSD* 检验进行组间比较; 计数资料采用频数与百分比表示, 组间比较用卡方检验; 相关性分析资料满足双变量正态分布, 故采用 *Pearson* 相关, 采用多元线性回归分析 UAER 的影响因素,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组间一般资料及生化指标的比较 各组间性别、体重指数、舒张压、LDL-C、HDL-C、总胆固醇、甘油三酯比较, 差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。单纯 2 型糖尿病组年龄、空腹血糖、FINS、HOMA-IR、HbA1c 均高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。DN 组收缩压、ANGPTL6、瘦素均高于对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ )。DN 组年龄、空腹血糖、FINS、HOMA-IR、HbA1c 均高于单纯 2 型糖尿病组 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 见表 1。

2.2 ANGPTL6、瘦素水平与各指标的相关性分析 分别以 ANGPTL6、瘦素为因变量, 与其他临床指标进行 *Pearson* 相关性分析。ANGPTL6 与年龄、收缩

压、HOMA-IR、HbA1c、UAER、瘦素呈正相关 ( $P$  均  $< 0.05$ )。瘦素与年龄、体重指数、收缩压、HOMA-IR、HbA1c、UAER、ANGPTL6 呈正相关 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 见表 2。

表 2 ANGPTL6、瘦素水平与各临床指标的相关性分析

变量	ANGPTL6		瘦素	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
年龄	0.23	0.004	0.31	<0.001
BMI	0.05	0.539	0.23	0.004
SBP	0.30	<0.001	0.25	0.002
HOMA-IR	0.17	0.047	0.29	<0.001
HbA1c	0.21	0.009	0.21	0.009
UAER	0.23	0.004	0.25	0.002
LDL-C	-0.06	0.488	-0.06	0.449
HDL-C	-0.06	0.471	-0.04	0.589
TG	0.09	0.289	0.10	0.213
TC	-0.04	0.612	0.01	0.893
Scr	0.12	0.540	0.04	0.760
ANGPTL6	1.00		0.29	<0.001
瘦素	0.29	<0.001	1.00	

注: BMI: 体重指数; SBP: 收缩压; HOMA-IR: 稳态模型评估-胰岛素抵抗指数; UAER: 尿白蛋白排泄率; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; Scr: 肌酐; ANGPTL6: 血管生成素样蛋白 6

2.3 UAER 影响因素的多元线性回归分析 以 UAER 为自变量, 空腹血糖、FINS、收缩压、HbA1c、HOMA-IR、ANGPTL6、瘦素为因变量进行多元线性回归分析, 经过变量筛选后结果示空腹血糖、ANGPTL6、瘦素为 DN 的危险因素, 见表 3。

表 3 UAER 影响因素的多元线性回归分析

变量	偏回归系数( $\beta$ )	回归系数标准误	标准化回归系数	t 值	P 值
常数项	-372.60	89.74		-4.15	<0.001
FBG	76.24	16.11	1.23	4.73	<0.001
HbA1c	-28.36	7.81	-0.44	-3.63	<0.001
HOMA-IR	-145.13	30.51	-1.99	-4.76	<0.001
ANGPTL6	66.15	10.28	1.73	6.44	<0.001
瘦素	8.76	3.72	0.20	2.36	0.021

注:FBG:空腹血糖;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;ANGPTL6:血管生成素样蛋白6;使用逐步多元线性回归对受试者的尿蛋白进行变量筛选,设定  $\alpha_{\text{入}}=0.05$ ,  $\alpha_{\text{出}}=0.1$  为其阈值

### 3 讨论

据 2017 年国际糖尿病联盟公布的数据显示,中国 2 型糖尿病患者 2045 年将达 1.2 亿,位居世界第一<sup>[9]</sup>。其中,DN 为最常见的微血管并发症。研究认为糖脂代谢紊乱、氧化应激、炎症反应、纤维化及细胞因子等多因素参与了 DN 的发病环节<sup>[10]</sup>。然而,在疾病早期 DN 患者的临床表现常不明显,直至发展为大量白蛋白尿才引起重视,此时肾功能严重受损,最终需靠透析来维持生命,造成沉重的财政和保健负担。因此,寻找新的生物学标志物辅助提高 DN 患者的发现率、诊断率刻不容缓。

瘦素是由脂肪细胞分泌的一种多肽类激素,参与机体能量代谢<sup>[6]</sup>。瘦素主要经肾脏代谢,研究发现,肾小球内皮细胞、系膜细胞可表达高亲和力的瘦素受体,瘦素与其受体结合可诱导炎症反应发生,被认为在肾脏病理生理变化中有直接作用<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,DN 组瘦素水平显著升高,且与 UAER 呈正相关,可能的机制为瘦素与其受体结合,使肾小球内皮功能紊乱,增加肾小球内皮细胞转化生长因子- $\beta 1$  的表达,刺激系膜细胞 I 型胶原纤维和肾小球内皮细胞 IV 型胶原纤维的合成,使内皮细胞受损;同时瘦素可激活肾小球内肾素-血管紧张素系统,促使肾小球肥大,肾小球滤过率下降,加速尿蛋白排泄,共同参与了 DN 的发生、发展<sup>[11-12]</sup>。

ANGPTL6 主要在调节糖脂代谢、胰岛素抵抗、诱导内皮细胞损伤等方面发挥作用<sup>[5,13]</sup>。体外实验表明,ANGPTL6 通过激活细胞外信号调节激酶 1/2-内皮型一氧化氮合酶信号通路,增加一氧化氮的产生,诱导小鼠肾小球内皮细胞损伤,内皮细胞损伤后通过分泌炎症介质和单核细胞趋化蛋白诱发炎症反应,参与 DN 的发生、发展<sup>[5]</sup>。ANGPTL2、ANGPTL4、ANGPTL6 均属血管生成素样蛋白家族,在糖脂代谢方面起协同作用。最新研究表明,ANGPTL2、ANGPTL4 通过不同途径参与 DN 的发展。有证据支

持转录因子核因子- $\kappa B$  在系膜细胞中的基本作用参与了 DN 进展<sup>[14-15]</sup>。ANGPTL4 基因敲除小鼠通过抑制高糖诱导的小鼠肾小球系膜细胞中核因子- $\kappa B$  的产生,降低了肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1、白细胞介素-6 的产生,延缓 DN 的进程<sup>[16]</sup>。据报道 ANGPTL4 在 DN 大鼠肾组织中表达上调,其水平与尿白蛋白、肌酐呈正相关<sup>[17]</sup>。近年来研究发现,Toll 样受体 4 (TLR4) 通过炎症反应、纤维化途径与 DN 的发展密切相关<sup>[18]</sup>。Yang 等<sup>[19]</sup> 研究表明,DN 大鼠中 ANGPTL2 和 TLR4 的表达上调,而 ANGPTL2 基因敲除大鼠 TLR4 受到抑制,大鼠肾损伤、炎症反应、肾纤维化和系膜外基质积累得到缓解。Morinaga 等<sup>[20]</sup> 也证明了小鼠体内缺乏 ANGPTL2 可以通过抑制转化生长因子- $\beta 1$  信号通路来减轻肾间质组织损伤。本研究表明,DN 组 ANGPTL6 水平较对照组升高,多元线性回归分析显示 ANGPTL6 是 DN 的危险因素。鉴于 ANGPTL6 与 DN 的研究较少,ANGPTL6 可能通过上述促炎途径、内皮细胞损伤、纤维化等机制促进 DN 的发生,但尚需大量研究证实。

研究发现,ANGPTL6 基因敲除小鼠在正常饮食下也会出现明显的胰岛素抵抗,表现为血清胆固醇和游离脂肪酸水平显著升高,骨骼肌和肝脏出现脂质积累<sup>[4]</sup>。研究表明,脂蛋白在肾间质中积累可通过多元醇途径促进巨噬细胞聚集及促炎细胞因子的表达,增加血液黏度,引起肾血管缺氧,加速 DN 的发展<sup>[21]</sup>。本研究发现,ANGPTL6 与 HOMA-IR 呈正相关,多元线性回归分析显示 HOMA-IR 为 UAER 的影响因素,推测 ANGPTL6 通过影响胰岛素敏感性,促进 DN 的进展。另外,ANGPTL6 与 LDL-C、HDL-C、甘油三酯、总胆固醇无关,可能与样本量小、口服降脂药物等因素有关,尚需大样本研究明确 ANGPTL 是否通过调节血脂影响 DN 的发展。

本实验发现 ANGPTL6 与瘦素水平呈正相关。研究显示高剂量瘦素处理小鼠原代肝细胞,导致

ANGPTL6 基因、蛋白质水平上调<sup>[8]</sup>。因此, ANGPTL6 的表达可能直接依赖于肝脏瘦素信号转导,但具体机制仍不清楚。ANGPTL6、瘦素可能均与炎症反应、纤维化有关,通过诱导内皮细胞损伤、系膜细胞基质沉积等,在 DN 的发展中起协同作用。综上所述, DN 患者血清 ANGPTL6、瘦素水平升高,且二者为 DN 的危险因素。同时,瘦素可能影响 DN 患者的 ANGPTL6 水平, ANGPTL6、瘦素可能成为 DN 诊断和治疗新的靶点,但相关机制仍需大量研究证实。

### 参 考 文 献

- [1] Zhang LX, Long JY, Jiang WS, et al. Trends in chronic kidney disease in China [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (9): 905-906. DOI: 10.1056/NEJMc1602469.
- [2] 王洁, 何媛, 于珮, 等. 糖尿病肾病的相关危险因素分析 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2015, 35 (3): 153-157. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.03.003.
- [3] Tung CW, Hsu YC, Shih YH, et al. Glomerular mesangial cell and podocyte injuries in diabetic nephropathy [J]. *Nephrology*, 2018, 23 (4): 32-37. DOI: 10.1111/nep.13451.
- [4] Oike Y, Akao M, Kubota Y, et al. Angiopoietin-like proteins; potential new targets for metabolic syndrome therapy [J]. *Trends Mol Med*, 2005, 11 (10): 473-479. DOI: 10.1016/j.molmed.2005.08.002.
- [5] Miida T, Hirayama S. Impacts of angiopoietin-like proteins on lipoprotein metabolism and cardiovascular events [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2010, 21 (1): 70-75. DOI: 10.1097/MOL.0b013e328333269e.
- [6] Tseng PW, Wu DA, Hou JS, et al. Leptin is an independent marker of metabolic syndrome in elderly adults with type 2 diabetes [J]. *Tzu Chi Med J*, 2017, 29 (2): 109-114. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj\_31\_17.
- [7] 穆立焕, 王颖, 佟俊旺, 等. 瘦素基因启动子区 G-2548A 多态性与 2 型糖尿病肾病的关系 [J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29 (06): 32-36.
- [8] Kim MJ, Namkung J, Chang JS, et al. Leptin regulates the expression of angiopoietin-like 6 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 502 (3): 397-402. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.05.180.
- [9] 杨文英. 中国糖尿病的流行特点及变化趋势 [J]. 中国科学: 生命科学, 2018, 48 (8): 812-819. DOI: 10.1360/N052018-00005.
- [10] Vogt L, Roelofs JJ. Introduction to pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy: pathophysiology and clinical aspects [J]. *Diabet Nephrop*, 2019, 83-87. DOI: 10.1007/978-3-319-93521-8\_6.
- [11] 丁南南. 瘦素对慢性肾脏病患者内皮功能紊乱的影响及分子机制研究 [D]. 山东大学, 2017.
- [12] Ericsson A, Tonelius P, Lal M, et al. The effects of dual PPAR  $\alpha/\gamma$  agonism compared with ACE inhibition in the BTBRob/ob mouse model of diabetes and diabetic nephropathy [J]. *Physiol Rep*, 2017, 5 (5): e13186. DOI: 10.14814/phy2.13186.
- [13] Santulli G. Angiopoietin-like proteins; a comprehensive look [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, 5: 4. DOI: 10.3389/fendo.2014.00004.
- [14] Liu Z, Han Y, Zhao F, et al. Nobiletin suppresses high-glucose-induced inflammation and ECM accumulation in human mesangial cells through STAT3/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (3): 3467-3473. DOI: 10.1002/jcb.27621.
- [15] Zhu XG, Shi J, Li HC. Liquiritigenin attenuates high glucose-induced mesangial matrix accumulation, oxidative stress, and inflammation by suppression of the NF- $\kappa$ B and NLRP3 inflammatory pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 976-982. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.045.
- [16] Qin LF, Zhang R, Yang S, et al. Knockdown of ANGPTL-4 inhibits inflammatory response and extracellular matrix accumulation in glomerular mesangial cells cultured under high glucose condition [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47 (1): 3368-3373. DOI: 10.1080/21691401.2019.1649274.
- [17] Xue LY, Feng XQ, Wang CH, et al. Benazepril hydrochloride improves diabetic nephropathy and decreases proteinuria by decreasing ANGPTL-4 expression [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18 (1): 307-314. DOI: 10.1186/s12882-017-0724-1.
- [18] Yu R, Bo H, Villani V, et al. The inhibitory effect of rapamycin on toll like receptor 4 and interleukin 17 in the early stage of rat diabetic nephropathy [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41 (1): 55-69. DOI: 10.1159/000368547.
- [19] Yang S, Zhang J, Wang S, et al. Knockdown of angiopoietin-like protein 2 ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting TLR4 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43 (2): 685-696. DOI: 10.1159/000480654.
- [20] Morinaga J, Kadomatsu T, Miyata K, et al. Angiopoietin-like protein 2 increases renal fibrosis by accelerating transforming growth factor- $\beta$  signaling in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2016, 89 (2): 327-341. DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.021.
- [21] Cicero AFG, Kuwabara M, Johnson R, et al. LDL-oxidation, serum uric acid, kidney function and pulse-wave velocity: data from the Brisighella Heart Study cohort [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 261: 204-208. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.077.

(收稿日期: 2020-02-08)

(本文编辑: 刘欣)