

本文引用格式:胡伟宏,陈文洁,赵丽萍,等.血清血管生成抑制蛋白-1 成纤维生长因子-23联合尿 $\beta$ 2-微球蛋白对DN的诊断价值[J].安徽医学,2024,45(5):553-558.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.05.004

· 临床医学 ·

## 血清血管生成抑制蛋白-1 成纤维生长因子-23联合尿 $\beta$ 2-微球蛋白对DN的诊断价值

胡伟宏 陈文洁 赵丽萍 张亚琦

**[摘要]** **目的** 探究血清血管生成抑制蛋白-1(VASH-1)、成纤维生长因子-23(FGF23)联合尿 $\beta$ 2-微球蛋白( $\beta$ 2-MG)对糖尿病肾病(DN)的诊断价值。**方法** 选取2022年1月至2023年5月在焦作煤业(集团)有限责任公司中央医院进行治疗的115例DN患者作为DN组,选取同时期本院60例健康体检者为对照组。根据24 h尿清蛋白排泄率(URER),将DN组分为单纯糖尿病组(A组,35例)、微量清蛋白尿组(B组,41例)和大量清蛋白尿组(C组,39例);比较受试者血清VASH-1、FGF-23水平、尿素、肌酐含量、尿 $\beta$ 2-MG水平;采用Pearson法对血清VASH-1、FGF-23水平与尿素、肌酐含量、尿 $\beta$ 2-MG水平进行相关性分析;采用多因素logistic回归分析DN发生的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清VASH-1、FGF-23联合尿 $\beta$ 2-MG对DN的诊断价值。**结果** DN组血清VASH-1、FGF-23、尿素、肌酐含量、尿 $\beta$ 2-MG水平均高于对照组( $P<0.05$ );C组患者血清VASH-1、FGF-23、尿素、肌酐含量、尿 $\beta$ 2-MG水平均高于B组和A组( $P<0.05$ );DN患者血清VASH-1、FGF-23水平与尿素、肌酐含量、尿 $\beta$ 2-MG水平均呈正相关( $P<0.05$ );血清VASH-1、FGF-23、尿素、肌酐含量、尿 $\beta$ 2-MG水平均为影响DN发生的危险因素( $P<0.05$ );血清VASH-1、FGF-23、尿 $\beta$ 2-M联合诊断DN价值高于单独诊断( $Z_{三者联合-VASH-1}=4.389, P<0.001, Z_{三者联合-FGF-23}=3.117, P=0.002, Z_{三者联合-\beta 2-MG}=4.556, P<0.001$ )。 **结论** DN患者血清VASH-1、FGF-23、尿 $\beta$ 2-MG水平与疾病的发生发展有关,且三者联合诊断效果较好,有望为DN的诊断提供一定的临床诊断价值。

**[关键词]** 糖尿病肾病;血管生成抑制蛋白-1;成纤维生长因子-23; $\beta$ 2-微球蛋白

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.05.004

### The diagnostic value of serum vasohibin-1 fibroblast growth factor-23 combined with urinary $\beta$ 2-microglobulin for diabetes nephropathy

HU Weihong, CHEN Wenjie, ZHAO Liping, ZHANG Yaqi

Inspection Department, Jiaozuo Coal Industry (Group) Co., Ltd. Central Hospital, Jiaozuo 454000, China

Funding project: Henan Provincial Medical Science and Technology Research Project (No. LHGJ2020021837)

**[Abstract]** **Objective** To explore the diagnostic value of serum vasohibin-1 (VASH-1), fibroblast growth factor-23 (FGF23) and urinary  $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2-MG) in diabetes nephropathy (DN). **Methods** A total of 115 patients with DN who underwent treatment at the Central Hospital of Jiaozuo Coal Industry (Group) Co Ltd from January 2022 to May 2023 were selected as the DN group, and 60 healthy examinees from our hospital were regarded as the control group. The DN group was separated into normal albuminuria group (A group, 35 cases), microalbuminuria group (B group, 41 cases), and macroalbuminuria group (C group, 39 cases) based on 24-hour urinary albumin excretion rate (URER). The levels of serum VASH-1 and FGF-23 levels, urea, creatinine levels, and urinary  $\beta$ 2-MG levels were compared; Pearson method was applied to analyze the correlation between serum VASH-1, FGF-23 levels, urea, creatinine levels, and urinary  $\beta$ 2-MG level; multivariate logistic regression was applied to analyze the influencing factors of DN occurrence; receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of serum VASH-1, FGF-23 combined with urine  $\beta$ 2-MG for DN. **Results** The levels of serum VASH-1, FGF-23, urea, creatinine levels, and urine  $\beta$ 2-MG in the DN group were obviously higher than those in the control group ( $P<0.05$ ); the levels of serum VASH-1, FGF-23 levels, urea, creatinine levels, and urinary  $\beta$ 2-MG in group C were obviously higher than those in group B and group A ( $P<0.05$ ); the levels of serum VASH-1 and FGF-23 in DN patients were positively correlated with urea, creatinine, and urinary  $\beta$ 2-MG ( $P<0.05$ ); the levels of serum VASH-1, FGF-23 levels, urea, creatinine, and urine  $\beta$ 2-MG were risk factors for DN ( $P<0.05$ ); the combined diagnostic value of serum VASH-1, FGF-23, and urinary  $\beta$ 2-M for DN was higher than that of individual diagnosis ( $Z_{three\ combination-VASH-1}=4.389, P<0.001, Z_{three\ combination-FGF-23}=3.117, P=0.002, Z_{three\ combination-\beta 2-MG}=4.556, P<0.001$ ). **Conclusion** The serum VASH-1, FGF-23, and urine  $\beta$ 2-MG levels in DN patients are related to the occurrence and development of disease, and the combined diagnosis of the three is effective, which is ex-

基金项目:河南省医学科技攻关项目(编号:LHGJ2020021837)

作者单位:454000 河南焦作 焦作煤业(集团)有限责任公司中央医院检验科

pected to provide certain clinical diagnostic value for the diagnosis of DN.

[Key words] Diabetic nephropathy; Vasohibin-1; Fibroblast growth factor-23; β2-microglobulin

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是长期糖尿病慢性微血管并发症之一,也是终末期肾病的主要病因<sup>[1]</sup>。有许多途径和介质参与了DN的发生和发展,其中包括氧化应激、血管紧张素和炎症过程等<sup>[2]</sup>。目前常用的筛查方式是微量清蛋白尿检测,但在出现微量清蛋白尿时,肾小球病变已进入晚期,且随着糖尿病患病率的增加,如果不改进预防DN的临床策略,预计DN的患病率也会增加<sup>[3]</sup>,因此,DN的早期诊断对降低患者发病率和病死率具有重要意义。血管生成抑制蛋白-1(vasohibin-1, VASH-1)是一种血管生成调节因子,与糖尿病病理血管生成密切相关<sup>[4]</sup>。VASH-1可通过调节转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)信号传导途径对肾脏成纤维细胞起到抗纤维化作用<sup>[5]</sup>。但是目前关于VASH-1在DN患者中表达变化的研究较少。成纤维生长因子-23(fibroblast growth factor-23, FGF23)被定义为一种在磷酸盐调节现象中具有重要功能的蛋白质,其主要由骨细胞分泌,参与控制磷酸盐、甲状旁腺激素和二羟维生素D的代谢<sup>[6]</sup>。β2-微球蛋白(β2-microglobulin, β2-MG)是由淋巴细胞、多形核白细胞和血小板形成的一种微量蛋白,对炎症反应有积极作用<sup>[7]</sup>。β2-MG作为肾小管损伤标志物,可在早期预测慢性肾脏病的发生及其病情诊断方面发挥重要作用<sup>[8]</sup>。本研究旨在探究血清VASH-1、FGF23联合尿β2-MG对DN的诊断价值。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年1月至2023年5月焦作煤业(集团)有限责任公司中央医院收治的DN患者115例作为DN组,根据24h尿清蛋白排泄率(24h urinary albumin excretion rate, UER),将DN组分为单纯糖尿病组(A组, UER<30 mg/24 h, 35例)、微量清蛋白尿组(B组, 30 mg/24 h≤UER≤299 mg/24 h, 41例)和大量清蛋白尿组(C组, UER≥300 mg/24 h, 39例)。另选取同时期本院60例健康体检者作为对照组。DN组和对照组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表1。本研究经医院伦理委员会批准(批准号:伦审2022第【14】号)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①符合《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》中关于DN<sup>[9]</sup>的诊断标准者;②研究对象及家属详知此项研究内容,并且自愿签署知情同意书者;③临床资料完整者。排除标准:①伴有其他肾脏疾病者;②伴有肿瘤或自身免疫性疾病者;

表1 DN组与对照组一般资料比较

指标	DN组 (n=115)	对照组 (n=60)	$t/\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)	61.33±6.35	60.58±5.22	0.786	0.433
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.02±4.41	24.23±4.75	1.095	0.275
性别[例(%)]			0.002	0.964
男性	59(51.30)	31(51.67)		
女性	56(48.70)	29(48.33)		
高血压史[例(%)]			1.030	0.310
是	31(26.96)	12(20.00)		
否	84(73.04)	48(80.00)		
吸烟史[例(%)]			0.566	0.452
是	37(32.17)	16(26.67)		
否	78(67.83)	44(73.33)		

注: BMI为身体质量指数。

③有严重的心、肝等器官功能障碍者;④有其他严重疾病,如心脏病、恶性肿瘤等者。

### 1.3 方法

1.3.1 临床资料检测 采用BS-350S全自动生化分析仪(上海名元实业有限公司)检测入组人员血清生化指标,包括空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、肌酐、尿素等。

1.3.2 血清VASH-1、FGF-23表达水平检测 所有研究对象均于清晨采用真空采血管(不含抗凝剂)进行空腹静脉采血3~5 mL, 3 000 r/min离心10 min,取上清待测。严格按照酶联免疫吸附法试剂盒(上海通蔚实业有限公司)说明书进行血清VASH-1、FGF-23表达水平的检测。

1.3.3 尿素、血清肌酐水平检测 按照尿素检测试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)说明书进行尿素的测定,血清肌酐含量的测定采用肌氨酸氧化酶法试剂盒(上海研启生物科技有限公司)测定,UV-1500分光光度计(上海美析仪器有限公司)进行检测。

1.3.4 尿β2-MG含量检测 所有研究对象清淡饮食,并于检测前24小时收集研究对象尿液于无菌尿杯中低温保存待测,采用免疫透射比浊法(BS-350S全自动生化分析仪,上海名元实业有限公司)测定尿β2-MG含量。

1.4 观察指标 比较DN组和对照组,A、B、C组3组血清VASH-1、FGF-23水平、尿素、肌酐含量、尿β2-MG水平;采用Pearson法进行血清VASH-1、FGF-23

水平与尿素、肌酐含量、尿  $\beta$ 2-MG 水平的相关性分析;分析血清 VASH-1、FGF-23 与尿  $\beta$ 2-MG 联合对 DN 的诊断价值。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 25.0 软件进行数据处理。计量资料均符合正态分布,用  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间均数比较采用  $t$  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;计数资料以频数或率表示,采用  $\chi^2$  检验;采用多因素 logistic 回归分析 DN 发生的影响因素;采用受试者工作特征(receiver operat-

ing characteristic, ROC) 曲线分析血清 VASH-1、FGF-23 与尿  $\beta$ 2-MG 联合对 DN 的诊断价值。以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 DN 组与对照组临床指标比较 DN 组 FBG、HbA1c、VASH-1、FGF-23、尿素、肌酐含量、尿  $\beta$ 2-MG 水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 DN 组与对照组临床指标比较

指标	DN 组( $n=115$ )	对照组( $n=60$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
FBG(mmol/L)	10.64 $\pm$ 2.47	6.11 $\pm$ 2.05	12.181	<0.001
LDL-C(mmol/L)	3.96 $\pm$ 0.69	2.79 $\pm$ 0.58	1.631	0.105
TG(mmol/L)	0.73 $\pm$ 0.23	0.67 $\pm$ 0.17	1.782	0.077
HbA1c(%)	9.19 $\pm$ 1.25	5.11 $\pm$ 0.76	23.132	<0.001
VASH-1(ng/L)	585.12 $\pm$ 172.53	386.54 $\pm$ 120.11	7.961	0.006
FGF-23(ng/mL)	95.65 $\pm$ 25.30	63.21 $\pm$ 20.88	8.528	0.006
$\beta$ 2-MG(mg/L)	3.20 $\pm$ 0.85	2.26 $\pm$ 0.66	7.468	<0.001
肌酐( $\mu$ mol/L)	93.85 $\pm$ 19.27	62.21 $\pm$ 15.68	10.961	<0.001
尿素(mmol/L)	7.45 $\pm$ 1.94	5.06 $\pm$ 1.43	8.419	<0.001

注:FBG 为空腹血糖,LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇,TG 为三酰甘油,HbA1c 为糖化血红蛋白,VASH-1 为血管生成抑制蛋白-1,FGF-23 为成纤维生长因子-23, $\beta$ 2-MG 为  $\beta$ 2-微球蛋白。

2.2 3 组血清 VASH-1、FGF-23、尿素、肌酐含量、尿  $\beta$ 2-MG 水平比较 3 组血清 VASH-1、FGF-23 水平、尿素、肌酐含量、尿  $\beta$ 2-MG 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。C 组患者血清 VASH-1、FGF-23 水平、尿

素、肌酐含量、尿  $\beta$ 2-MG 水平高于 B 组和 A 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );B 组患者血清 VASH-1、FGF-23 水平、尿素、肌酐含量、尿  $\beta$ 2-MG 水平高于 A 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 3 组血清 VASH-1、FGF-23、尿素、肌酐含量、尿  $\beta$ 2-MG 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	VASH-1(ng/L)	FGF-23(ng/mL)	$\beta$ 2-MG(mg/L)	肌酐( $\mu$ mol/L)	尿素(mmol/L)
A 组	35	416.28 $\pm$ 116.55	72.36 $\pm$ 19.82	2.76 $\pm$ 0.58	70.09 $\pm$ 16.98	6.46 $\pm$ 1.56
B 组	41	592.12 $\pm$ 169.11 <sup>①</sup>	95.87 $\pm$ 25.36 <sup>①</sup>	3.19 $\pm$ 0.83 <sup>①</sup>	93.66 $\pm$ 21.79 <sup>①</sup>	7.39 $\pm$ 1.81 <sup>①</sup>
C 组	39	729.27 $\pm$ 226.37 <sup>①②</sup>	116.31 $\pm$ 30.15 <sup>①②</sup>	3.60 $\pm$ 1.10 <sup>①②</sup>	115.37 $\pm$ 28.69 <sup>①②</sup>	8.39 $\pm$ 2.43 <sup>①②</sup>
$F$ 值		28.530	27.103	8.580	35.257	8.807
$P$ 值		<0.001	0.006	<0.001	<0.001	<0.001

注:VASH-1 为血管生成抑制蛋白-1,FGF-23 为成纤维生长因子-23, $\beta$ 2-MG 为  $\beta$ 2-微球蛋白,与 A 组相比,<sup>①</sup> $P<0.05$ ;与 B 组比较,<sup>②</sup> $P<0.05$ 。

2.3 血清 VASH-1、FGF-23 水平与尿素、肌酐含量、尿  $\beta$ 2-MG 水平的相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示,DN 患者血清 VASH-1、FGF-23 水平与尿素、肌酐含量、尿  $\beta$ 2-MG 水平均呈正相关( $P<0.05$ )。见表 4、图 1。

2.4 影响 DN 发生的多因素 logistic 回归分析 以 DN 是否发生为因变量(是=1,否=0),以 FBG、HbA1c、血清 VASH-1、FGF-23 水平、尿素、肌酐含量、尿  $\beta$ 2-MG 水平作为自变量(均为实测值),采用逐步向前法进行多因素 logistic 回归分析。结果显示,血清 VASH-1、

表 4 血清 VASH-1、FGF-23 水平与尿素、肌酐含量、尿  $\beta$ 2-MG 水平的相关性分析

因素	VASH-1		FGF-23	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
$\beta$ 2-MG	0.591	<0.001	0.649	<0.001
肌酐	0.522	0.004	0.619	<0.001
尿素	0.527	0.004	0.511	0.006

注:VASH-1 为血管生成抑制蛋白-1,FGF-23 为成纤维生长因子-23, $\beta$ 2-MG 为  $\beta$ 2-微球蛋白。

FGF-23、尿素、肌酐含量、尿  $\beta$ 2-MG 水平均为 DN 发生的危险因素( $P<0.05$ )。见表 5。

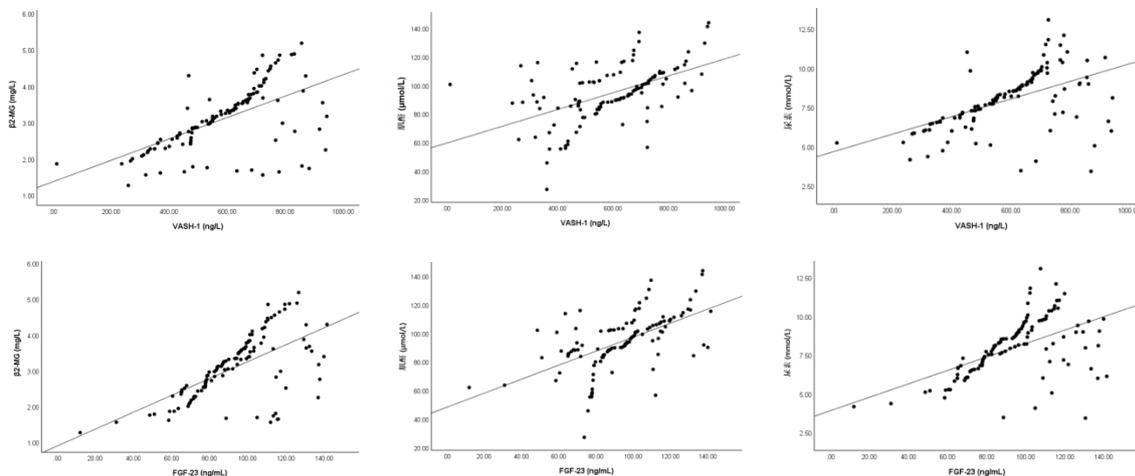


图1 血清VASH-1、FGF-23与尿素、肌酐含量、尿β2-MG水平的相关性

表5 影响DN发生的多因素logistic回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值	95% CI
VASH-1	0.676	0.198	11.639	0.001	1.965	1.333 ~ 2.900
FGF-23	0.754	0.250	9.102	0.003	2.126	1.302 ~ 3.470
β2-MG	0.722	0.226	10.200	0.001	2.058	1.322 ~ 3.205
肌酐	0.845	0.231	13.395	<0.001	2.329	1.481 ~ 3.663
尿素	0.675	0.183	13.625	<0.001	1.965	1.373 ~ 2.813
常数项	-6.908	1.966	12.345	<0.001	0.001	-

注:DN为糖尿病肾病,VASH-1为血管生成抑制蛋白-1, FGF-23为成纤维生长因子-23,β2-MG为β2-微球蛋白。

2.5 血清VASH-1、FGF-23联合尿β2-MG对DN的诊断价值 以患者发生DN为检验状态(未发生=0,发生=1),以VASH-1、FGF-23和尿β2-MG为检验变量,并采用二元logistic回归模型将三指标预测概率转化得到联合预测概率,同时将预测概率也作为检验变量,绘制ROC曲线。结果显示,血清VASH-1、FGF-23、尿β2-MG单独及联合诊断DN的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.804、0.867、0.825和0.947,三

表6 血清VASH-1、FGF-23、尿β2-MG水平单独及联合对DN的诊断价值

指标	AUC	特异度(%)	灵敏度(%)	截断值	95% CI	约登指数
VASH-1	0.804	95.00	59.13	538.88 ng/L	0.737 ~ 0.860	0.541
FGF-23	0.867	95.00	66.96	89.14 ng/mL	0.807 ~ 0.913	0.620
β2-MG	0.825	90.00	66.09	2.87 mg/L	0.760 ~ 0.878	0.561
三者联合	0.947	88.37	90.43	-	0.903 ~ 0.975	0.788

注:VASH-1为血管生成抑制蛋白-1,FGF-23为成纤维生长因子-23,β2-MG为β2-微球蛋白,AUC为曲线下面积。

者联合诊断DN的灵敏度为90.43%,三者联合对DN的诊断价值高于三者单独诊断( $Z_{三者联合-VASH-1}=4.389$ 、 $P<0.001$ ,  $Z_{三者联合-FGF-23}=3.117$ 、 $P=0.002$ ,  $Z_{三者联合-β2-MG}=4.556$ 、 $P<0.001$ )。见图2、表6。

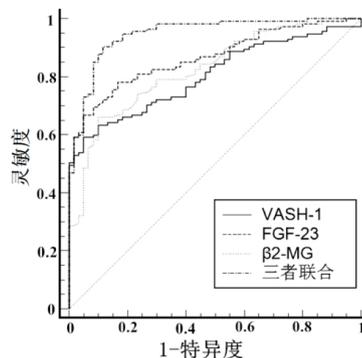


图2 血清VASH-1、FGF-23联合尿β2-MG诊断DN的ROC曲线

### 3 讨论

DN是糖尿病最常见的并发症,蛋白尿是评估和监测肾功能的金标准,从正常清蛋白尿、微量清蛋白尿到大量清蛋白尿,最终发展为终末期肾病<sup>[10-11]</sup>。然而,约三分之一患者在出现蛋白尿之前肾功能就已下降,因此,仅检测蛋白尿不足以监测DN的发生和进展<sup>[12]</sup>,

急需寻找比微量清蛋白尿更为有效的生物标志物来诊断 DN 发生。

VASH-1 是一种内皮源性分泌蛋白,受血管生成因子调控,可促进内皮细胞增殖和转移,影响新血管生成<sup>[13]</sup>。DN 进展伴随着新血管生成和 VASH-1 增加,可保护肾脏免受应激反应影响,促进血管内皮抑制因子增殖<sup>[14]</sup>。本研究中,DN 患者血清 VASH-1 水平高于对照组,与 Ren 等<sup>[15]</sup>研究结果一致,提示 VASH-1 可能参与 DN 发生;且本研究结果提示,血清 VASH-1 水平与 DN 患者尿清蛋白排泄率有关,能够反映病情发展。VASH-1 表达上调可能影响 TGF- $\beta$ 1 相关信号通路的正常调控,促进炎症因子释放,诱导炎症发生,导致肾小球和血管内皮细胞发生功能损伤及障碍,促进疾病发生发展<sup>[5, 16]</sup>。

FGF-23 主要从骨骼中释放,少量从脾脏和大脑中释放,在病理生理条件下,也会从包括肾脏在内的其他器官中释放,其抑制肾脏对磷酸盐的重吸收,从而促进肾脏对磷酸盐的排泄<sup>[17-18]</sup>。本研究中,DN 组血清 FGF-23 水平较高,大量清蛋白尿组血清 FGF-23 水平高于微量清蛋白尿组和单纯糖尿病组,与 Raji 等<sup>[19]</sup>研究结果类似,提示 FGF-23 与 DN 发生和病情严重程度密切相关,推测 FGF-23 异常表达可能影响 FGF23 蛋白作用方式,抑制相关酶活性,进而影响肾脏对磷酸盐的重吸收,导致疾病发生甚至加重<sup>[18, 20]</sup>。

$\beta$ 2-MG 是小分子蛋白质,能够经由肾小球过滤膜进入到肾小管,且在正常情况下,其能够在肾小管中被重吸收进入循环,并处于动态平衡<sup>[21]</sup>。研究显示,肾损伤患者大量微球蛋白外渗,导致  $\beta$ 2-MG 在尿液中水平升高,血清  $\beta$ 2-MG 可用于评估患者病情<sup>[7]</sup>。本研究发现,与对照组相比,DN 组尿素、肌酐含量、尿  $\beta$ 2-MG 水平均高于对照组,且大量清蛋白尿组患者血清尿素、肌酐含量、尿  $\beta$ 2-MG 水平高于微量清蛋白尿组和单纯糖尿病组,与邵从军等<sup>[22]</sup>研究结果基本一致,提示尿素、肌酐含量、尿  $\beta$ 2-MG 水平均参与 DN 发生,其表达水平能够反映病情发展。推测尿  $\beta$ 2-MG 水平升高可能会导致 DN 患者重吸收功能减弱,抑制  $\beta$ 2-MG 分解代谢,进而导致循环过程中尿  $\beta$ 2-MG 水平提高<sup>[21]</sup>。

此外,DN 患者血清 VASH-1、FGF-23 水平与尿素、肌酐含量、尿  $\beta$ 2-MG 水平均呈正相关,且血清 VASH-1、FGF-23 水平、尿素、肌酐含量、尿  $\beta$ 2-MG 水平均为 DN 发生的危险因素,提示血清 VASH-1、FGF-23、尿  $\beta$ 2-MG 水平可能共同影响患者 DN 的发生发展,能够通过尿素、肌酐含量得到反映。血清 VASH-1、FGF-23、尿  $\beta$ 2-MG 联合诊断 DN 患者的 AUC 和灵敏度分别为 0.947、90.43%,高于三者单独,提示血清

VASH-1、FGF-23 联合尿  $\beta$ 2-MG 诊断 DN 患者具有较好的效果。

综上,DN 患者血清 VASH-1、FGF-23 水平以及尿  $\beta$ 2-MG 水平上调,与 DN 发生发展密切相关,三者联合诊断 DN 患者效果较好。然而,本研究纳入病例较少,且未能进一步阐明三者间内在联系,后续将继续扩大样本量对结果做进一步验证,并深入探究三者内在联系,分析三者 DN 发生中的作用机制。

#### 参考文献

- [1] SELBY N M,TAAL M W.An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines[J].Diabetes Obes Metab,2020,22(Suppl 1):3-15.
- [2] DONATE-CORREA J, LUIS-RODRÍGUEZ D, MARTÍN-NÚÑEZ E, et al.Inflammatory targets in diabetic nephropathy [J].J Clin Med,2020,9(2):458-480.
- [3] SAMSU N.Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021(1): 1497449-1497466.
- [4] FENG Y,WANG D,LIU Y, et al.Serum levels of vasohibin-1 in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic retinopathy[J]. Eur J Ophthalmol,2022,32(5):2864-2869.
- [5] WANG C,SHUAI Y,ZHAO C, et al.MicroRNA-10 family promotes the epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis by the PTEN/Akt pathway[J].Curr Issues Mol Biol,2022,44 (12):6059-6074.
- [6] BOUKSILA M,KAABACHI W,MRAD M, et al.FGF 23, PTH and vitamin D status in end stage renal disease patients affected by VDR FokI and BsmI variants[J].Clin Biochem,2018, 54(1):42-50.
- [7] YANG B,ZHAO X H,MA G B.Role of serum  $\beta$ 2-microglobulin, glycosylated hemoglobin, and vascular endothelial growth factor levels in diabetic nephropathy[J]. World J Clin Cases, 2022,10(23):8205-8211.
- [8] YANG Z,LOU X,ZHANG J, et al. Association between early markers of renal injury and type 2 diabetic peripheral neuropathy[J].Diabetes Metab Syndr Obes,2021,14(1):4391-4397.
- [9] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志,2021,37(3):255-304.
- [10] KOCH E A T,NAKHOUL R,NAKHOUL F, et al. Autophagy in diabetic nephropathy:a review[J].Int Urol Nephrol,2020,52 (9):1705-1712.
- [11] SULAIMAN M K. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management[J]. Diabetol Metab Syndr,2019,11(1):7-12.
- [12] ZHANG J,LIU J,QIN X.Advances in early biomarkers of diabetic nephropathy[J].Rev Assoc Med Bras (1992),2018,64(1): 85-92.

- [13] KOBAYASHI H,LOOKER H C,SATAKE E,et al.Results of untargeted analysis using the SOMAscan proteomics platform indicates novel associations of circulating proteins with risk of progression to kidney failure in diabetes[J].Kidney Int, 2022,102(2):370-381.
- [14] CHERTOW G M,VART P,JONGS N,et al.Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol,2021,32(9):2352-2361.
- [15] REN H,SHAO Y,MA X,et al.Expression levels of serum vasohibin-1 and other biomarkers in type 2 diabetes mellitus patients with different urinary albumin to creatinine ratios[J].J Diabetes Complications,2019,33(7):477-484.
- [16] 高利超,徐兵,刘永安,等.三七皂苷R1抑制TGF- $\beta$ 1/Smad3信号传导对糖尿病肾病大鼠肾脏纤维化和炎症细胞因子的调节作用研究[J].中国免疫学杂志,2020,36(10):1188-1193.
- [17] BEREZIN A E,BEREZIN A A. Impaired function of fibroblast growth factor 23/Klotho protein axis in prediabetes and diabetes mellitus: promising predictor of cardiovascular risk [J].Diabetes Metab Syndr,2019,13(4):2549-2556.
- [18] LANG F,LEIBROCK C,PANDYRA A A,et al.Phosphate homeostasis, inflammation and the regulation of FGF-23[J]. Kidney Blood Press Res,2018,43(6):1742-1748.
- [19] RAJI Y R,AJAYI S O,ADEOYE A M,et al.Fibroblast growth factor 23(FGF 23) and intact parathyroid hormone(iPTH) as markers of mineral bone disease among Nigerians with non-diabetic kidney disease[J]. Afr Health Sci, 2022, 22(1): 344-351.
- [20] 苏东美,朱雪丽,马金燕,等.慢性肾衰竭患者血清成纤维生长因子-23水平与血管病变的关系探讨[J].实用医院临床杂志,2022,19(6):92-95.
- [21] 彭锐军.血清胱抑素C和 $\beta$ 2-微球蛋白联合检测在糖尿病肾病早期诊断的应用价值分析[J].新疆医学,2021,51(7): 792-794.
- [22] 邵从军,沈莉,卜文君,等.血清同型半胱氨酸、胱抑素C及 $\beta$ 2微球蛋白联合检测对2型糖尿病肾病的诊断价值[J].安徽医药,2019,23(3):480-483.

(2023-09-13收稿)

(本文编校:周雪春,张迪)