

• 论 著 •

糖尿病视网膜病变患者血清 Klotho、NEP、Vaspin 水平的改变及临床意义*

万 方¹, 孟新丹², 彭 镜^{2△}

1. 重庆大学附属三峡医院眼科, 重庆 404000; 2. 重庆市万州区爱尔眼科医院眼科, 重庆 404000

摘 要:目的 探讨血清 Klotho、脑啡肽酶(NEP)、脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin)在糖尿病视网膜病变(DR)患者中的表达及临床意义。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月在重庆大学附属三峡医院接受治疗的 180 例 2 型糖尿病患者作为研究对象, 根据患者有无视网膜病变分为 DR 组($n=106$)与非糖尿病视网膜病变(nDR)组($n=74$)。根据 DR 分期将患者分为非增殖性视网膜病变组(nPDR 组, $n=66$)和增殖性视网膜病变组(PDR 组, $n=40$)。同期, 另选取该院体检健康志愿者 60 例作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 Klotho、NEP、Vaspin 水平。出院后随访 1 年, 根据患者是否发生视力残疾, 分为预后不良组($n=23$)与预后良好组($n=83$)。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Klotho、NEP、Vaspin 水平对 DR 患者视力残疾的评估价值。结果 DR 组血清 Klotho 水平低于 nDR 组、对照组($P<0.05$), DR 组血清 NEP、Vaspin 水平分别高于 nDR 组、对照组($P<0.05$)。与 nPDR 组相比, PDR 组血清 Klotho 明显降低($P<0.05$), NEP 和 Vaspin 水平明显升高($P<0.05$)。多因素分析结果显示, 糖尿病病程、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及血清 Klotho、NEP、Vaspin 是 DR 发生的独立影响因素($P<0.05$)。与无视力残疾者相比, 视力残疾者血清 Klotho 水平明显降低($P<0.05$), NEP 和 Vaspin 水平明显增高($P<0.05$)。血清 Klotho、NEP、Vaspin 预测 DR 患者视力残疾的曲线下面积(AUC)分别为 0.760、0.798、0.817。结论 DR 患者血清 Klotho 水平降低, 血清 NEP、Vaspin 水平升高, 与患者病情进展及不良预后密切相关。

关键词: Klotho; 脑啡肽酶; 脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂; 糖尿病视网膜病变

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.07.005

中图法分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2022)07-0791-04

文献标志码: A

Changes of serum Klotho, NEP and Vaspin levels in patients with diabetic retinopathy and their clinical significance*

WAN Fang¹, MENG Xindan², PENG Jing^{2△}

1. Department of Ophthalmology, Three Gorges Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 404000, China; 2. Department of Ophthalmology, Chongqing Wanzhou District Aier Eye Hospital, Chongqing 404000, China

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of serum Klotho, neprilysin (NEP) and Fat specific serine protease inhibitor (Vaspin) in patients with diabetic retinopathy (DR). **Methods** A total of 180 patients with type 2 diabetes mellitus who were treated in Three Gorges Hospital Affiliated to Chongqing University from January 2017 to December 2019 were selected as the research objects. According to the presence or absence of retinopathy, patients were divided into DR group ($n=106$) and nDR group ($n=74$). According to DR stage, patients were divided into non-proliferative retinopathy group (nPDR group, $n=66$) and proliferative retinopathy group (PDR group, $n=40$). During the same period, 60 healthy volunteers who had physical examination in our hospital were enrolled in the study as control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum Klotho, NEP, and Vaspin levels. The patients were followed up for 1 year after discharge. According to whether the patients had visual disability, they were divided into the poor prognosis group ($n=23$) and the good prognosis group ($n=83$). Drew receiver operating characteristic (ROC) curve to analyze the evaluation value of serum Klotho protein, NEP and Vaspin on visual disability in

* 基金项目: 四川省医学(青年创新)科研课题项目(2018132623)。

作者简介: 万方, 女, 主治医师, 主要从事眼底病方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 532523829@qq.com。

本文引用格式: 万方, 孟新丹, 彭镜. 糖尿病视网膜病变患者血清 Klotho、NEP、Vaspin 水平的改变及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(7): 791-795.

DR patients. **Results** The serum Klotho level of the DR group was lower than that of the nDR group and the control group ($P < 0.05$). The serum NEP and Vaspin levels of the DR group were higher than those of nDR group and control group ($P < 0.05$). Compared with the nPDR group, the serum Klotho in the PDR group was significantly lower, and the levels of NEP and Vaspin were significantly higher ($P < 0.05$). The results of multivariate analysis showed that the course of diabetes, HbA1c, HOMA-IR and serum Klotho, NEP, and Vaspin were independent factors that affected the occurrence of DR ($P < 0.05$). Compared with those without visual disabilities, the serum Klotho of visually disabled patients was significantly lower, and the levels of NEP and Vaspin were significantly higher ($P < 0.05$). The AUC of serum Klotho, NEP and Vaspin predicted visual disability in DR patients were 0.760, 0.798 and 0.817, respectively. **Conclusion** Serum Klotho is decreased in DR patients and serum NEP and Vaspin are increased. The changes in the levels are closely related to the patients' disease progression and poor prognosis.

Key words: Klotho; neprilysin; Vaspin; diabetic retinopathy

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病微血管病变的常见类型,是以视网膜微循环障碍异常为主要病理特征的致盲性眼病^[1]。据报道,糖尿病患者失明风险是非糖尿病人群的 25 倍,严重影响着患者的生活质量^[2]。Klotho 为成纤维细胞生长因子 23 结合蛋白,具有抗炎、抗氧化应激、保持血管扩张等作用。研究发现,Klotho 表达水平与糖尿病心肌病的发生、发展有关,是糖尿病患者发生心肌病的保护因素^[3]。脑啡肽酶(NEP)是一种依赖锌的金属内肽酶,可通过降解血管紧张素、内皮素、P 物质等生物活性肽,从而影响血管内皮功能,抑制 NEP 可减缓糖尿病肾病病情的发展^[4-5]。脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin)是内脏脂肪组织分泌的新型脂肪因子,与胰岛素增敏、抗炎及脂代谢紊乱等有关。目前,关于联合检测血清 Klotho、NEP、Vaspin 在 DR 发生中的报道较少。为提高预测 DR 发生的特异度,从而减缓 DR 患者病情进展及防止不良预后的发生,本研究通过检测 Klotho、NEP、Vaspin 在 DR 患者血清表达水平,探讨其临床意义,为 DR 防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月在重庆大学附属三峡医院(以下称“该院”)眼科接受治疗的 180 例 2 型糖尿病患者作为研究对象,根据患者有无视网膜病变分为 DR 组($n=106$)与非糖尿病视网膜病变(nDR)组($n=74$)。DR 组患者男 57 例,女 49 例;平均年龄(56.82 ± 10.13)岁;平均体质指数(BMI)为(24.91 ± 2.06) kg/m^2 ;有吸烟史 51 例,有饮酒史 40 例。nDR 组患者男 40 例,女 34 例;平均年龄(56.34 ± 9.20)岁;平均 BMI 为(24.75 ± 1.83) kg/m^2 ;有吸烟史 36 例,有饮酒史 31 例。同期,另选取该院体检健康志愿者 60 例作为对照组,其中男 30 例,女 30 例;平均年龄(55.91 ± 8.76)岁;平均 BMI 为(24.25 ± 1.71) kg/m^2 ;有吸烟史 28 例,有饮酒史 24 例。3 组受试者的年龄、性别、BMI 等一般资料相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究

已通过该院医学伦理委员会审核批准。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)所有患者均符合糖尿病的诊断标准^[6];(2)DR 患者均符合中华医学会眼科学会眼底病学组制定的 DR 诊断标准^[7],并经眼底镜检查 and 眼底荧光血管造影确诊;(3)年龄 > 18 岁;(4)临床资料完整;(5)患者及其家属均签署知情同意书。排除标准:(1)1 型糖尿病、妊娠期糖尿病等其他类型糖尿病;(2)恶性肿瘤患者;(3)严重心、肝、肾等功能不全者;(4)急慢性感染患者;(5)自身免疫性疾病及造血系统疾病患者;(6)合并青光眼、白内障等其他眼部疾病患者;(7)妊娠及哺乳期女性。

1.3 方法

1.3.1 血清 Klotho、NEP、Vaspin 检测 采集入院者 24 h 内空腹静脉血 5 mL,常规离心、分离血清,置于一 70°C 冰箱待测。Klotho 试剂盒、NEP 试剂盒为上海酶联免疫生物有限公司产品,Vaspin 试剂盒为上海酶研生物科技有限公司产品。用酶联免疫吸附法测定,严格按试剂说明书操作进行,Thermo 酶标仪(Multiskan Fc)为北京益奥柏科贸有限公司产品。

1.3.2 临床资料收集 收集糖尿病患者临床资料,包括年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、糖尿病病程、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等。

1.3.3 DR 分期及预后随访 根据 2002 年国际临床 DR 分期标准^[8]将所有 DR 患者分为非增殖性视网膜病变组(nPDR 组, $n=66$)和增殖性视网膜病变组(PDR 组, $n=40$)。进行 1 年随访,评估患者的视力残疾情况,分为视力残疾组($n=23$)与无视力残疾组($n=83$)。视力残疾诊断标准:优眼最佳视力 < 0.3 或视野半径 $< 10^\circ$ ^[1],用标准对数远视力表。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行分析。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,两组间比较采用 LSD- t 检验;计数资料以百分数表示,两组比较采用 χ^2 检验。用 COX 回归模型进行多因素分析;绘制受试者工作特

征(ROC)曲线,分析血清 Klotho、NEP、Vaspin 对 DR 患者病情及预后状况的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组研究对象血清 Klotho、NEP、Vaspin 的变化
与对照组比较,DR 组血清 Klotho 水平明显降低($P<0.05$),NEP 和 Vaspin 水平明显升高($P<0.05$);进一步观察 DR 组和 nDR 组发现,与 nDR 组比较,DR 组血清 Klotho 水平明显降低($P<0.05$),NEP 和 Vaspin 水平明显升高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组间血清 Klotho、NEP、Vaspin 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Klotho(pg/mL)	NEP(U/L)	Vaspin(ng/mL)
对照组	60	438.27±131.41	75.91±28.22	0.69±0.31
nDR 组	74	324.51±120.86*	114.62±37.35*	1.42±0.76*
DR 组	106	189.66±93.52* [#]	153.28±46.10* [#]	2.85±1.03* [#]
<i>F</i>		95.114	83.751	24.460
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,* $P<0.05$;与 nDR 组相比,[#] $P<0.05$ 。

2.2 PDR 组、nPDR 组患者血清 Klotho、NEP、Vaspin 水平比较
与 nPDR 组比较,PDR 组血清 Klotho 水平明显降低($P<0.05$),NEP 和 Vaspin 水平明显升高($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 Klotho、NEP、Vaspin 检测对糖尿病中 DR 发生的预测价值
ROC 曲线结果显示,血清 Klotho、NEP、Vaspin 预测 DR 发生的曲线下面积(AUC)分别为 0.714、0.761、0.810,灵敏度为 0.751、0.770、0.

786,特异度为 0.771、0.689、0.724。见图 1。

表 2 两组 DR 患者血清 Klotho、NEP、Vaspin 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Klotho (pg/mL)	NEP (U/L)	Vaspin (ng/mL)
nPDR 组	66	217.59±103.84	142.13±36.57	2.12±1.13
PDR 组	40	143.58±79.61	171.68±50.13	4.05±1.69
<i>t</i>		15.092	10.154	8.717
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

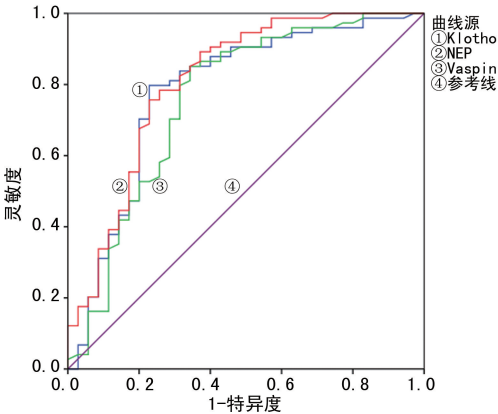


图 1 血清 Klotho、NEP、Vaspin 预测糖尿病患者 DR 发生的 ROC 曲线

2.4 DR 发生的影响因素分析
COX 多因素回归分析显示,糖尿病病程、HbA1c、HOMA-IR 及血清 Klotho、NEP、Vaspin 是 DR 发生的独立影响因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 DR 发生的影响因素分析

指标	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	<i>P</i>	OR(95%CI)	<i>P</i>
年龄	0.891(0.679~1.050)	0.334	—	—
性别	1.032(0.958~1.740)	0.216	—	—
BMI	1.154(1.003~2.269)	0.087	—	—
吸烟史	0.670(0.415~0.827)	0.152	—	—
饮酒史	1.081(0.862~2.053)	0.101	—	—
糖尿病病程	1.242(1.105~3.176)	0.009	1.107(1.011~2.830)	0.019
FPG	2.013(1.426~4.309)	0.105	—	—
HbA1c	1.076(1.011~2.958)	0.010	1.025(1.008~2.117)	0.023
HOMA-IR	1.354(1.020~4.176)	0.001	1.101(1.019~3.053)	0.010
Klotho	0.518(0.377~0.925)	0.001	0.423(0.275~0.816)	0.005
NEP	1.611(1.225~5.081)	<0.001	1.249(1.056~3.372)	0.001
Vaspin	2.130(1.572~6.349)	<0.001	1.518(1.190~4.126)	0.001

注:—表示未进行多因素分析;FPG 为空腹血糖。

2.5 视力残疾组与无视力残疾组血清 Klotho、NEP、Vaspin 水平的比较
与无视力残疾组比较,视力残疾

组血清 Klotho 水平明显降低($P<0.05$),NEP 和 Vaspin 水平明显升高($P<0.05$)。见表 4。

2.6 血清 Klotho、NEP、Vaspin 预测 DR 患者视力残疾发生的价值 ROC 曲线结果显示,血清 Klotho、NEP、Vaspin 检测预测 DR 患者视力残疾的 AUC 分别为 0.760、0.798、0.817,见图 2。

表 4 无视力残疾组和视力残疾组患者血清 Klotho、NEP、Vaspin 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Klotho (pg/mL)	NEP (U/L)	Vaspin (ng/mL)
无视力残疾组	83	212.40±110.39	139.76±41.02	2.06±0.97
视力残疾组	23	107.61±52.08	202.07±80.95	5.70±2.43
t		19.582	14.131	10.156
P		<0.001	<0.001	<0.001

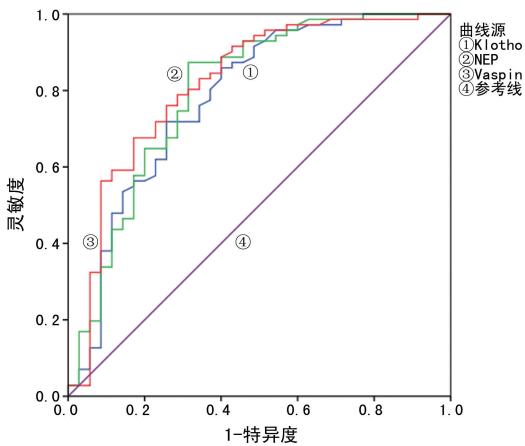


图 2 血清 Klotho、NEP、Vaspin 预测 DR 患者视力残疾的 ROC 曲线

3 讨 论

DR 是糖尿病常见眼部并发症之一,表现为视力减退、视物变形和闪光感等症状,若不能及时采取有效的治疗,将导致患者的视力严重受损,其已成为人类最主要的致盲因素之一^[9]。据报道,有 20%~40% 的糖尿病患者可并发 DR,其中约 8% 的患者会丧失视力^[10]。而近年来,随着人们生活方式改变及饮食习惯改变,糖尿病发病率呈逐年增加趋势,DR 致盲人数也逐渐增加,严重影响着患者的身体健康及生存预后。因此,尽早预测及干预 DR 发生,及时采取合理治疗措施,对改善患者预后状态有重要临床意义。

研究发现,高血糖、炎症反应、脂代谢紊乱、氧化应激反应、新生血管生成、动脉粥样硬化等因素与 DR 的发生、发展密切相关^[11]。Klotho 是一种单次跨膜蛋白,具有抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化、促进血管新生、保护血管内皮及 Wnt 信号转导等作用。Klotho 蛋白也可增加胰腺 β 细胞数量、胰岛素储存和分泌水平,使血清胰岛素水平升高,维持机体糖代谢平衡,而 Klotho 蛋白表达降低与 DM 发生密切相关^[12]。Klotho 蛋白可参与 PI3K-Akt/内皮型一氧化氮合酶信号转导通路来抵抗体内氧化应激,其通过激活

PI3K-Akt 信号通路,抑制软脂酸诱导的细胞凋亡,来延缓糖尿病微血管病变进展^[13]。丁浩等^[14]报道显示,血清 Klotho 蛋白水平与糖尿病患者大血管病变发生密切相关,是大血管病变的独立预测因子。本研究结果显示,DR 组血清 Klotho 水平低于 nDR 组及对照组,nDR 组血清 Klotho 水平低于对照组,PDR 组血清 Klotho 水平低于 nPDR 组,说明 Klotho 降低与 DR 的发生、发展密切相关。这可能与患者处于病理状态下,可导致血管内皮细胞发生一定损伤,使体内 NO 生成减少,从而使 Klotho 水平降低,进一步加重患者病情,与报道^[15]一致。

NEP 是一种完整的膜结合金属肽酶,相对分子质量为 90×10^3 ,其在心血管调节、免疫反应、细胞增殖、胎儿发育等方面发挥着重要作用。同时,NEP 也与机体胰岛素抵抗、血压和脂质代谢调节有关,并在肥胖症和糖尿病的发展中起着重要作用。肾素-血管紧张素系统的激活可导致炎症、血管重塑和氧化损伤,DR 发生与眼内局部 RAS 的激活密切相关^[16]。而抑制 NEP 表达可抑制肾素-血管紧张素系统激活,减轻其对血管内皮细胞的氧化损伤,从而对微血管有保护作用,延缓 DR 病情进展^[17]。本研究发现,DR 组血清 NEP 水平高于 nDR 组、对照组,PDR 组血清 NEP 水平高于 nPDR 组,提示 NEP 表达升高可加速 DR 患者病情发展。张校康等^[18]报道,在 DR 患者中,血清 NEP 随着患者病情加重逐渐升高,说明 NEP 参与糖尿病视网膜病变的发生、发展。

Vaspin 是一种新型的脂肪因子,其可参与动脉粥样硬化进程、糖代谢紊乱的发生,增加胰岛素敏感性 & 免疫反应等,并在内皮功能障碍和炎症反应中起到重要作用。Vaspin 在血糖代谢过程中发挥重要作用,其可能通过抑制肝糖原输出途径或增加肝细胞胰岛素信号传导系统中的细胞因子来维持 β 细胞生长、增殖与存活,从而调节胰岛素的合成与分泌,维持血糖水平^[19]。王然等^[20]报道,与健康对照组相比,糖尿病患者血清 Vaspin 水平明显升高,说明血清 Vaspin 变化与糖尿病发生密切相关。Vaspin 通过调节多种信号通路参与炎症反应,使机体活性氧产生增多,加剧内皮功能紊乱及障碍,导致糖尿病血管病变的发生、发展。研究表明:血清 Vaspin 水平与糖尿病肾病患者病情严重程度密切相关,并随患者病情加重其血清水平逐渐升高^[21]。YANG 等^[22]研究发现,较高血清 Vaspin 水平与糖尿病患者 DR 发生密切相关,血清 Vaspin 是 DR 的重要预测因子。本研究也发现,DR 组血清 Vaspin 水平明显高于 nDR 组、对照组,其血清 Vaspin 水平随患者病情加重逐渐升高,与既往报道^[21-22]相似。

研究表明,血清 NEP 水平升高可促进糖尿病患者 DR 的发生、发展,并对 DR 病情进展有较高预测价值^[23]。本研究发现,血清 Klotho 水平降低,血清

NEP、Vaspin 水平升高是糖尿病患者 DR 发生的重要因素,提示 Klotho 水平降低,NEP、Vaspin 水平升高可促进 DR 发生、进展,与既往报道^[15,22-23]一致,说明入院时检测糖尿病患者血清 Klotho、NEP 及 Vaspin 水平变化,可尽早了解患者 DR 发生,及时采取有效干预措施,以减缓患者病情发展。本研究还发现:与无视力残疾者比较,视力残疾者血清 Klotho 水平明显降低,NEP 和 Vaspin 水平明显增高,血清 Klotho、NEP、Vaspin 预测 DR 患者视力残疾的 AUC 均大于 0.5,说明血清 Klotho、NEP、Vaspin 水平变化对 DR 患者的视力残疾发生有一定预测价值。但是,本研究是单中心研究,且选取的样本量较少,今后尚需多中心、大样本量和前瞻性队列研究加以验证。

综上所述,DR 患者血清 Klotho 水平明显降低,NEP 和 Vaspin 水平明显升高。血清 Klotho、NEP、Vaspin 水平是 DR 发生的独立影响因素,检测血清 NEP、Vaspin、Klotho 水平对预测 DR 患者视力残疾发生有一定参考价值,也为糖尿病患者选择治疗方案、减少或延缓 DR 发生、特别是减少或延缓视力残疾的发生提供理论依据。

参考文献

- [1] 张海霞,张林昌,贾佳,等. Hs-CRP、IMT 与糖尿病视网膜病变发生的相关性及对患者预后的预测作用[J]. 广东医学,2020,41(24):2506-2509.
- [2] YOUNGBLOOD H, ROBINSON R, SHAMA A, et al. Proteomic biomarkers of retinal inflammation in diabetic retinopathy[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19):4755.
- [3] 伊芬秀. Klotho、TXNIP 在老年糖尿病心脏病中的表达及其临床意义[J]. 实用老年医学, 2021, 35(5):470-474.
- [4] GUTTA S, GROBE N, KUMBAJI M, et al. Increased urinary angiotensin converting enzyme 2 and neprilysin in patients with type 2 diabetes[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 315(2):263-274.
- [5] 胡雅楠,李宝新,田茜,等. 糖尿病肾脏疾病患者血清脑啡肽酶及几丁质酶 1 水平变化及影响因素分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(6):443-447.
- [6] 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]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):292-344.
- [7] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11):851-865.
- [8] WILKINSON C P, FERRIS F L, KLEIN R E, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales[J]. Ophthalmology, 2003, 110(9):1677-1682.
- [9] 罗千军,陈传琦,鄢燕琼. 血清 LCN2、CTRP3 在糖尿病视网膜病变中的水平及其临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(11):85-89.
- [10] WU H Q, WEI Y F, SHANG Y J, et al. iT2DMS: a standard-based diabetic disease data repository and its pi-

- lot experiment on diabetic retinopathy phenotyping and examination results integration[J]. Med Syst, 2018, 42(7):131.
- [11] 李疏凤,胡健艳,李婷婷,等. 糖尿病视网膜病变神经损伤的病理改变及其相关分子机制的研究现状与进展[J]. 中华眼底病杂志, 2017, 33(3):312-315.
- [12] LIN Y, SUN Z. In vivo pancreatic beta-cell-specific expression of antiaging gene klotho: a novel approach for preserving beta-cells in type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2015, 64(4):1444-1458.
- [13] 李苗,李宝新,李秉哲,等. T2DM 合并高血压患者血清 NEP 和 α -klotho 蛋白水平及影响因素分析[J]. 重庆医学, 2021, 50(10):1658-1662.
- [14] 丁浩,危志强,蔡小琴,等. 糖尿病肾病患者血清 Klotho 蛋白水平与血管病变的相关性[J]. 广东医学, 2020, 41(1):66-71.
- [15] CORCILLO A, FOUNTOULAKIS N, SOHAL A, et al. Low levels of circulating anti-ageing hormone Klotho predict the onset and progression of diabetic retinopathy[J]. Diab Vasc Dis Res, 2020, 17(6):1479164120970901.
- [16] GUILLÓN-GÓMEZ E, BARDAJÍ-DE-QUIXANO B, FERRER S, et al. Urinary proteome analysis identified neprilysin and VCAM as proteins involved in diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Res, 2018, 2018:6165303.
- [17] GUTTA S, GROBE N, KUMBAJI M, et al. Increased urinary angiotensin converting enzyme 2 and neprilysin in patients with type 2 diabetes[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 315(2):263-274.
- [18] 张校康,李宝新,李娜,等. 血清 Adropin 蛋白和脑啡肽酶在 2 型糖尿病视网膜病变患者中的变化及影响因素[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(3):504-508.
- [19] 孔颖宏. 血清 vaspin 水平与 2 型糖尿病及其微血管病变的相关性研究[D]. 苏州:苏州大学, 2011.
- [20] 王然,崔国利,李雅江. 血清内皮细胞特异分子-1、脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂水平对 2 型糖尿病大血管病变诊断的临床价值[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(3):103-106.
- [21] 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.
- [22] YANG H W, HUANG Y G, GAI C L, et al. Serum vaspin levels are positively associated with diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Investig, 2021, 12(4):566-573.
- [23] LI B X, LI N, GUO S Q, et al. The changing features of serum adropin, copeptin, neprilysin and chitotriosidase which are associated with vascular endothelial function in type 2 diabetic retinopathy patients[J]. J Diabetes Complications, 2020, 34(11):107686.