

• 论 著 •

2 型糖尿病肾病患者血清 Smad1、BMP4 水平变化及其临床意义*

师 苹¹, 杨伟然¹, 卢 超², 郝丽美¹, 王 培¹, 亢玉兰¹, 陈亚平¹, 丁玉芝³, 宋 薇¹

定州市人民医院:1. 内分泌科;2. 检验科;3. 血液科, 河北保定 073000

摘要:目的 探讨血清人信号转导分子 Smad1、骨形态发生蛋白 4(BMP4)水平变化在 2 型糖尿病肾病患者中的临床意义。方法 选取 2020 年 6 月至 2021 年 2 月该院接诊治疗的 80 例 2 型糖尿病患者为研究对象, 根据 2 型糖尿病 Mogensen 分期标准将患者分为单纯糖尿病(NON)组、2 型糖尿病肾病微量蛋白尿(MIC)组、2 型糖尿病肾病临床蛋白尿(MAC)组、晚期 2 型糖尿病肾病(CKD)组, 每组 20 例。同时以 20 例体检健康志愿者为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 Smad1、BMP4 水平, 采用全自动生化分析仪检测血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、尿清蛋白(UA1b)、尿肌酐(Cr)、血肌酐水平, 估算肾小球过滤率(eGFR), 采用 Pearson 相关分析不同参数间的相关性。结果 5 组 UA1b/Cr 比值、eGFR 及血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 5 组间任意两组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。5 组血清 Smad1、BMP4 水平按对照组、NON 组、MIC 组、MAC 组、CKD 组的顺序依次升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 5 组间任意两组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示, Smad1 水平与 UA1b/Cr、TC、TG、LDL-C 均呈正相关($r = 0.510, 0.404, 0.591, 0.631, P < 0.05$), 与 HDL-C 均呈负相关($r = -0.545, P < 0.05$); BMP4 水平与 UA1b/Cr、TC、TG、LDL-C 均呈正相关($r = 0.399, 0.612, 0.466, 0.611, P < 0.05$), 与 HDL-C 呈负相关($r = -0.416, P < 0.05$)。Smad1、BMP4 水平与 2 型糖尿病肾病病情严重程度呈正相关($r = 0.632, 0.605, P < 0.05$)。结论 Smad1、BMP4 与 2 型糖尿病肾病发展具有一定相关性, 对 2 型糖尿病肾病患者病情及预后判断具有一定临床价值。

关键词: 2 型糖尿病肾病; 人信号转导分子; 骨形态发生蛋白 4

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.15.007

中图法分类号: R692.9; R587.2

文章编号: 1673-4130(2022)15-1822-05

文献标志码: A

Changes and clinical significance of serum Smad1 and BMP4 levels
in patients with type 2 diabetic nephropathy*SHI Ping¹, YANG Weiran¹, LU Chao², HAO Limei¹, WANG Pei¹, KANG Yulan¹,
CHEN Yaping¹, DING Yuzhi³, SONG Wei¹1. Department of Endocrinology; 2. Department of Clinical Laboratory; 3. Department of
Hematology, Dingzhou City People's Hospital, Baoding, Hebei 073000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of the changes of serum human signal transduction molecule Smad1 and bone morphogenetic protein 4 (BMP4) levels in patients with type 2 diabetic nephropathy. **Methods** A total of 80 patients with type 2 diabetes who were admitted and treated in this hospital from June 2020 to February 2021 were selected as the research objects. According to the staging criteria of Mogensen, the patients were divided into the simple diabetes (NON) group, the type 2 diabetic nephropathy microproteinuria (MIC) group, the type 2 diabetic nephropathy clinical proteinuria (MAC) group, and the advanced type 2 diabetic nephropathy (CKD) group, with 20 cases in each group. At the same time, 20 volunteers with healthy physical examination were used as the control group. The serum levels of Smad1 and BMP4 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The levels of blood lipids [total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)], urinary albumin (UA1b), urinary creatinine (Cr) and serum creatinine were detected by automatic biochemical analyzer, and the glomerular filtration rate (EGFR) was estimated, and the Pearson correlation was used to analyze the correlation between different parameters. **Results** There were statistically significant differences

* 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(20191746)。

作者简介: 师苹, 女, 副主任医师, 主要从事内分泌方向的研究。

in the UAlb/Cr ratio, eGFR and the serum levels of TC, TG, LDL-C and HDL-C among the five groups ($P < 0.05$); and there were statistically significant differences between any two groups among the 5 groups ($P < 0.05$). The serum levels of Smad1 and BMP4 in the 5 groups increased in the order of the control group, the NON group, the MIC group, the MAC group and the CKD group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); there were statistically significant differences between any two groups among the 5 groups ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the level of Smad1 was positively correlated with UAlb/Cr, TC, TG, LDL-C ($r = 0.510, 0.404, 0.591, 0.631, P < 0.05$), and negatively correlated with HDL-C ($r = -0.545, P < 0.05$). The level of BMP4 was positively correlated with UAlb/Cr, TC, TG, LDL-C ($r = 0.399, 0.612, 0.466, 0.611, P < 0.05$), and negatively correlated with HDL-C ($r = -0.416, P < 0.05$). The levels of Smad1 and BMP4 were positively correlated with the severity of type 2 diabetic nephropathy ($r = 0.632, 0.605, P < 0.05$). **Conclusion** Smad1 and BMP4 have a certain correlation with the development of type 2 diabetic nephropathy, and have certain clinical value in the judgment of the condition and prognosis of patients with type 2 diabetic nephropathy.

Key words: type 2 diabetic nephropathy; human signal transduction molecules; bone morphogenetic protein 4

糖尿病肾病是糖尿病患者最严重的并发症,是导致肾衰竭的关键因素^[1]。糖尿病肾病早期症状不显著,随着肾病的发生、发展,病情不断恶化,对患者临床治疗、预后造成严重影响^[2]。近年来,我国糖尿病肾病的发病率呈上升趋势,且对患者生命安全造成威胁,因此,在早期及时、有效地诊断、治疗,对糖尿病肾病而言意义重大^[3]。肾穿刺是诊断肾病的金标准,但创伤性较大,临床上此方法尚未被广泛应用^[4]。尿清蛋白(UAlb)是诊断糖尿病肾病早期常用指标,但微量清蛋白尿受高血压、尿路感染等因素干扰,易出现一定的误诊率^[5]。随着对糖尿病肾病的深入治疗研究,研究者发现人信号转导分子 Smad1、骨形态发生蛋白 4(BMP4)在糖尿病肾病中具有抗纤维化作用,可作为肾脏功能紊乱的重要标志^[6]。近年来也有临床研究发现,Smad1、BMP4 在肾病中异常表达,且二者与 2 型糖尿病肾病的严重程度密切相关,但相关研究报道少见^[7]。基于此,本文旨在通过检测 Smad1、BMP4 水平,探讨 2 型糖尿病肾病患者血清 Smad1、BMP4 水平变化及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2021 年 2 月本院接诊治疗的 80 例 2 型糖尿病患者为研究对象,其中男 62 例、女 18 例,年龄 22~70 岁、平均(46.00±20.40)岁。纳入标准:(1)2 型糖尿病患者符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》诊断标准^[8],空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,葡萄糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 11.0 mmol/L;(2)2 型糖尿病肾病患者均符合《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》中的诊断标准^[9],经 3 次检测尿蛋白排泄率在 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$;(3)近 3 个月未行肾透析治疗;(4)口服降糖药,血糖水平控制在 4.4~10.0 mmol/L。排除标准:患有原发性肾疾病者;有严重心脑血管、肝脏等器官器质性原发病者;合并恶性肿瘤者;患有糖尿病酮症酸

中毒代谢紊乱症状者。根据 Mogensen 分期标准患者分为单纯糖尿病(NON)组、2 型糖尿病肾病微量蛋白尿(MIC)组、2 型糖尿病肾病临床蛋白尿(MAC)组、晚期 2 型糖尿病肾病(CKD)组,每组 20 例。其中 NON 组男 16 例、女 4 例,年龄 22~70 岁、平均(46.78±6.80)岁;MIC 组男 16 例、女 4 例,年龄 22~70 岁、平均(47.11±6.40)岁;MAC 组男 15 例、女 5 例,年龄 22~70 岁、平均(43.10±5.20)岁;CKD 组男 15 例、女 5 例,年龄 22~70 岁、平均(47.54±4.50)岁。同时选择 20 例体检健康志愿者作为对照组,其中男 11 例、女 9 例,年龄 20~67 岁、平均(43.50±19.97)岁。各组研究对象性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获医院伦理委员会批准[(2020)伦审第(65)号],所有研究对象及家属均知晓本研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集志愿者体检当日和各组患者入院次日清晨空腹静脉血 5 mL,以转速 2 500 r/min,离心半径 10 cm,将标本离心 20 min,分离上层血清并将其置于-80℃冰箱保存待检。同时留取清洁中段尿 5 mL,以转速 3 000 r/min,离心半径 10 cm,离心 5 min,取上清待检。

1.2.2 Smad1、BMP4 水平测定 Smad1、BMP4 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,ELISA 试剂盒购于上海机纯实业有限公司。依据试剂盒说明书按比例稀释标准品,加入稀释后的标准品 50 μL 于反应孔,加入待测标本 50 μL 于反应孔。立即加入 50 μL 的生物素标记的抗体,盖上膜板,轻轻振荡混匀,37℃温育 1 h。甩去孔内液体,洗板机洗板 3 次。每孔加入 50 μL 的链霉亲和素-辣根过氧化物酶,轻轻振荡混匀,37℃温育 30 min。洗板机洗板 3 次。每孔加入底物 A、B 各 50 μL ,轻轻振荡混匀,37℃温育 10 min,避免光照。取出酶标板,迅速加入 50 μL 终止

液,加入终止液后立即测定结果。通过贝克曼全自动酶免仪在 450 nm 波长处测定各孔的吸光度值。

1.2.3 生化相关指标测定 采用美国 IL-508 生化自动分析仪测定血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,相关试剂均购自深圳市雷诺华科技实业有限公司;同样使用生化自动分析仪以免疫透射增强比浊法测定 UAlb 水平,以肌氨酸氧化酶法测定血清肌酐(Scr)和尿肌酐(Cr)水平,相关试剂盒均购自深圳迈瑞生物医疗股份有限公司。估算的肾小球过滤率(eGFR)计算公式: $eGFR = 186 \times Scr^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times 0.742$ (女性)。Scr 的单位换算:1 mg/dL=88.41 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件对数据进行分析处理。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验分析数据是否符合正态分布,符合正态分布的计量资料使

用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以频数表示。采用 Pearson 相关进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 5 组肾功能、生化相关指标比较 5 组 UAlb/Cr 比值和血清 TC、TG、LDL-C 水平按对照组、NON 组、MIC 组、MAC 组、CKD 组的顺序依次升高,eGFR 和 HDL-C 水平依次降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);5 组间任意两组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 5 组血清 Smad1、BMP4 水平对比 5 组血清 Smad1、BMP4 水平按对照组、NON 组、MIC 组、MAC 组、CKD 组的顺序依次升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);5 组间任意两组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 5 组肾功能、生化相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	UAlb/Cr ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	eGFR [mL/(min · 1.73 m ²)]	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
对照组	20	7.09±1.21	98.44±6.32	2.72±0.21	1.27±0.11	1.34±0.23	1.50±0.05
NON 组	20	35.13±1.26 ^a	78.32±8.34 ^a	3.61±0.36 ^a	1.57±0.12 ^a	2.10±0.26 ^a	1.35±0.07 ^a
MIC 组	20	128.19±20.95 ^{ab}	69.09±9.31 ^{ab}	4.34±0.75 ^{ab}	1.99±0.21 ^{ab}	2.50±0.21 ^{ab}	1.21±0.05 ^{ab}
MAC 组	20	1 790.31±60.25 ^{abc}	59.43±4.32 ^{abc}	5.46±0.28 ^{abc}	2.48±0.29 ^{abc}	3.15±0.14 ^{abc}	1.07±0.07 ^{abc}
CKD 组	20	2 423.21±154.36 ^{abcd}	49.10±5.57 ^{abcd}	6.16±1.43 ^{abcd}	2.98±0.35 ^{abcd}	3.74±0.32 ^{abcd}	0.89±0.07 ^{abcd}
<i>F</i>		345.121	209.202	191.571	172.211	238.812	359.131
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 NON 组比较,^b $P < 0.05$;与 MIC 组比较,^c $P < 0.05$;与 MAC 组比较,^d $P < 0.05$ 。

表 2 5 组血清 Smad1、BMP4 水平对比($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	<i>n</i>	Smad1	BMP4
对照组	20	6.58±1.23	3.32±1.01
NON 组	20	8.14±1.31 ^a	7.22±1.76 ^a
MIC 组	20	10.32±1.84 ^{ab}	9.78±1.87 ^{ab}
MAC 组	20	12.35±2.01 ^{abc}	12.36±2.11 ^{abc}
CKD 组	20	14.14±3.23 ^{abcd}	15.22±3.76 ^{abcd}
<i>F</i>		54.181	92.012
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 NON 组比较,^b $P < 0.05$;与 MIC 组比较,^c $P < 0.05$;与 MAC 组比较,^d $P < 0.05$ 。

2.3 Smad1、BMP4 水平与 UAlb/Cr 比值、TC、TG、LDL-C、HDL-C 的相关性 Pearson 相关分析结果显示,Smad1 水平与 UAlb/Cr、TC、TG、LDL-C 均呈正相关($r = 0.510、0.404、0.591、0.631, P < 0.05$),与 HDL-C 呈负相关($r = -0.545, P < 0.05$);BMP4 水平与 UAlb/Cr、TC、TG、LDL-C 均呈正相关($r = 0.399、0.612、0.466、0.611, P < 0.05$),与 HDL-C 呈

负相关($r = -0.416, P < 0.05$)。见表 3。

表 3 Smad1、BMP4 水平与 UAlb/Cr 比值、TC、TG、LDL-C、HDL-C 的相关性

指标	Smad1		BMP4	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
UAlb/Cr	0.510	<0.001	0.399	<0.001
TC	0.404	<0.001	0.612	<0.001
TG	0.591	<0.001	0.466	<0.001
LDL-C	0.631	<0.001	0.611	<0.001
HDL-C	-0.545	<0.001	-0.416	<0.001

2.4 Smad1、BMP4 水平与 2 型糖尿病肾病病情严重程度相关性 2 型糖尿病肾病的病情严重程度用 eGFR 来判定,eGFR 越低则病情越严重。Pearson 相关分析结果显示,Smad1、BMP4 水平与 2 型糖尿病肾病病情严重程度呈正相关($r = 0.632、0.605, P < 0.05$)。

3 讨 论

糖尿病肾病是一种微血管特异性并发症,是终末

期肾病的常见病因之一,并且导致糖尿病患者的病死率显著增加^[9]。由于糖尿病患者长期处于血糖较高的状态,会使患者的肾脏血管出现一定程度的病变,并逐渐发展为糖尿病肾病。临床治疗上 2 型糖尿病肾病治疗效果不理想,而且 2 型糖尿病肾病的发病机制在相关研究中也存在争议^[10]。因此,目前临床上早发现、早治疗为 2 型糖尿病肾病的主要治疗原则。

Smad1 是 R-Smads 亚家族中一种介导转化生长因子 β (TGF- β) 受体超家族信号转导的蛋白,其磷酸化后具有活性^[11]。Smad1 蛋白作为足细胞损伤的标志物之一,为肾脏常见病理变化的关键标志物,在肾功能损伤中起着重要的作用^[12-13]。研究发现,Smad1 蛋白在高糖的过度刺激下表达水平升高,导致足细胞内部发生复杂的分子机制变化、细胞完整性受损及代谢异常^[14]。当 Smad1 蛋白表达水平升高时,TGF- β 表达上调,刺激 TGF- β /Smad1 信号通路使足细胞线粒体 NADPH 氧化酶增加,线粒体功能受到抑制,导致其畸形变化、凋亡,直致肾小球硬化^[15]。有学者在相关研究中指出,糖尿病肾病中肾小球系膜基质扩张显著,肾小球细胞中 Smad1 表达水平升高,导致糖尿病肾病患者发生微量蛋白尿^[16]。本研究结果显示,Smad1 在 2 型糖尿病肾病患者中表达水平升高,且与病情严重程度呈正相关,进一步证实了 Smad1 是预测 2 型糖尿病肾病的标志物,可作为评判 2 型糖尿病肾病病情严重程度的指标。

BMP4 属 TGF- β 家族中的一员,能够调节细胞的分化、增殖以及凋亡,在内环境调节中扮演重要的角色,其不仅在成骨方面有这不可替代的作用,而且在神经、泌尿系统的病理过程中也起到关键的作用^[17]。BMP4 可通过结合 I A 型骨形态发生蛋白受体,调节一系列胰岛素代谢相关基因的表达,从而调节胰岛素的分泌水平^[18]。有研究表明,在不同条件培养下的人脐静脉内皮细胞中 BMP4 的表达水平随环境中糖水平的增加而升高,可能的原因是高血糖水平可糖基化氧自由基等活性因子促进血管组织内 BMP4 的表达^[19]。TOMINAGA 等^[20]发现糖尿病肾病肾小球中 BMP4 表达水平明显增高,BMP4 能够通过 Smad1 信号通路调控目的基因的转录,BMP4/Smad1 信号通路激活并参与了糖尿病肾病系膜基质增生。本研究结果显示,BMP4 在 2 型糖尿病肾病患者中表达水平升高,且与病情严重程度呈正相关,说明 BMP4 在糖尿病肾病疾病的发生机制中扮演重要角色,可作为 2 型糖尿病肾病患者早期的诊断因子。

TC、TG、LDL-C、HDL-C 是 4 项反映血脂水平的重要指标,血脂高低是衡量人体健康与否的一项重要指标^[21]。糖尿病肾病患者存在着不同程度肾脏损害,UAlb/Cr 是用于检测肾脏损害的重要指标^[22-23]。本研究发现,2 型糖尿病肾病患者血清 Smad1、BMP4 水平随着患者病情严重程度加重而升高,且与 TC、TG、

LDL-C 均呈正相关,与 HDL-C 呈负相关,这可能与 Smad1 抑制脂质蛋白脂肪酶活性,使 TG 清除减少有关。2 型糖尿病肾病患者血清 Smad1、BMP4 水平与 UAlb/Cr 呈正相关,即血清 Smad1、BMP4 水平越高,尿蛋白排泄率越高,提示 Smad1、BMP4、UAlb/Cr 均为 2 型糖尿病肾病患者早期诊断因子,并且具有较好的预示和诊断作用,可反映肾脏的早期损伤程度。本研究由于选取病例数少,具有一定局限性,故在下一步研究中需扩大研究范围、增加样本量,进一步研究 Smad1、BMP4 在 2 型糖尿病肾病患者中的表达水平及其与病情严重程度的关系。

综上所述,Smad1、BMP4 水平变化能够有效预测 2 型糖尿病肾病肾功能损害发生风险,且 Smad1、BMP4 在 2 型糖尿病肾病中表达水平升高,对 2 型糖尿病肾功能损害诊断有一定的临床价值。

参考文献

- [1] NAGIB A M, ELSAYED MATTER Y, GHEITH O A, et al. Diabetic nephropathy following posttransplant diabetes mellitus[J]. *Exp Clin Transplant*, 2019, 17(2): 138-146.
- [2] WILSON P C, WU H, KIRITA Y, et al. The single-cell transcriptomic landscape of early human diabetic nephropathy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(39): 19619-19625.
- [3] LI S, ZHENG L, ZHANG J, et al. Inhibition of ferroptosis by up-regulating Nrf2 delayed the progression of diabetic nephropathy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 435-449.
- [4] 余启军, 郭效柱. 多普勒超声引导下肾穿刺活检在肾脏病变患者诊断中应用[J]. *现代科学仪器*, 2021, 38(4): 114-118.
- [5] A/L B VASANTH RAO V R, TAN S H, CAND ASAMY M, et al. Diabetic nephropathy: an update on pathogenesis and drug development[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 754-762.
- [6] 孙亚林, 傅强, 夏建华, 等. 补肾消渴方对糖尿病肾病模型大鼠 TGF- β 1/Smad 信号通路的影响[J]. *山西中医药大学学报*, 2021, 22(4): 242-247.
- [7] 武亮, 祁桢楠, 刘亚红, 等. 血必净注射液联合匹伐他汀治疗糖尿病肾病疗效及对患者肾功能与血清 SFRP5、BMP-7 表达的影响[J]. *中国药师*, 2021, 24(4): 702-705.
- [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]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.
- [9] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准: 试行方案[J]. *上海中医药杂志*, 2007, 41(7): 7-8.
- [10] CAO X, GONG X, MA X. Diabetic nephropathy versus diabetic retinopathy in a Chinese population: a retrospective study[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 6446-6453.
- [11] 李梦, 田少江. Smad1 蛋白在糖尿病肾病中的应用与研究进展[J]. *广东医学*, 2020, 41(12): 1294-1296.
- [12] 雷立健, 康辉, 郭建勇, 等. 环境镉暴露(下转第 1830 页)

- Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review[J]. JAMA, 2020, 324(8):782-793.
- [2] SEREBROVSKA Z O, CHONG E Y, SEREBROVSKA T V, et al. Hypoxia, HIF-1 α , and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets[J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41(12):1539-1546.
- [3] LI G H, ZHANG Y Q, ZHANG H Q. Blood gas analysis of healthy people in Diqing Tibetan Autonomous prefecture in Yunnan province[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(1):285-291.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)[EB/OL]. (2020-01-22) [2021-10-29]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa/files/39e7578d85964dbe81117736dd789d8f.pdf>.
- [5] BAIG A M. Computing the effects of SARS-CoV-2 on respiration regulatory mechanisms in COVID-19[J]. ACS Chem Neurosci, 2020, 11(16):2416-2421.
- [6] BEZUIDENHOUT M C, WIESE O J, MOODLEY D, et al. Correlating arterial blood gas, acid-base and blood pressure abnormalities with outcomes in COVID-19 intensive care patients[J]. Ann Clin Biochem, 2021, 58(2):95-101.
- [7] CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel Coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet, 2020, 395(10223):507-513.
- [8] TENG X B, SHEN Y, HAN M F, et al. The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy in treating novel Coronavirus pneumonia[J]. Eur J Clin Invest, 2021, 51(3):e13435.
- [9] RYOO S M, LEE J, LEE Y S, et al. Lactate level versus lactate clearance for predicting mortality in patients with septic shock defined by sepsis-3[J]. Crit Care Med, 2018, 46(6):e489-e495.
- [10] CHEN W, YOU J, CHEN J, et al. Combining the serum lactic acid level and the lactate clearance rate into the CLIF-SOFA score for evaluating the short-term prognosis of HBV-related ACLF patients[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 14(6):483-489.
- [11] GJESDAL G, BRAUN O O, SMITH J G, et al. Blood lactate is a predictor of short-term mortality in patients with myocardial infarction complicated by heart failure but without cardiogenic shock[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2018, 18(1):8.
- [12] 刘勇进, 范银强, 邓西龙, 等. 重症新型冠状病毒肺炎患者早期预警因素的分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(12):1574-1578.
- [13] HIRAI K, MINATO S, KANEKO S, et al. Approximation of bicarbonate concentration using serum total carbon dioxide concentration in patients with non-dialysis chronic kidney disease[J]. Kidney Res Clin Pract, 2019, 38(3):326-335.
- [14] KIM J H, JANG D H, JO Y H, et al. Serum total carbon dioxide as a prognostic factor for 28-day mortality in patients with sepsis[J]. Am J Emerg Med, 2021, 44:277-283.
- [15] OUYANG S M, ZHU H Q, XIE Y N, et al. Temporal changes in laboratory markers of survivors and non-survivors of adult inpatients with COVID-19[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1):952.

(收稿日期:2021-12-28 修回日期:2022-06-21)

(上接第 1825 页)

- 致肾功能损伤: TGF- β 1/Smad3 及其相关微小 RNA 的作用[J]. 环境与职业医学, 2019, 36(6):511-518.
- [13] 龙脉, 柯本, 李梦婕, 等. P-选择素糖蛋白配体 1 在肾脏疾病中的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(1):188-192.
- [14] 宋丽丽, 王佳宝, 付晓. 糖皮质激素 miR-21/Tgfb1/Smad 信号转导延缓糖尿病肾病肾脏纤维化[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(1):135-139.
- [15] 王琴, 高倩, 廖静, 等. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 对 miR-130b 转染的高糖条件下 HMC 细胞 TGF- β 1/Smad3 及 Col-IV 表达的影响[J]. 四川医学, 2021, 42(6):541-546.
- [16] 曲芳萱, 边义莹, 于洋, 等. 肾康注射液通过 TGF β 1/Smad3 信号通路抑制失血性休克大鼠肾损伤[J]. 解剖科学进展, 2020, 26(4):374-377.
- [17] KATAGIRI T, WATABE T. Bone morphogenetic proteins[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(6):a021899.
- [18] GOULLEY J, DAHL U, BAEZA N, et al. BMP4-BMPRI1A signaling in beta cells is required for and augments glucose-stimulated insulin secretion [J]. Cell Metab, 2007, 5(3):207-219.
- [19] 张洪伟, 古君, 张尔永, 等. BMP4 在合并糖尿病的冠状动脉旁路移植术患者原位静脉桥病变中的作用[J]. 四川大学学报(医学版), 2016, 47(5):738-742.
- [20] TOMINAGA T, ABE H, UEDA O, et al. Activation of bone morphogenetic protein 4 signaling leads to glomerulosclerosis that mimics diabetic nephropathy[J]. J Biol Chem, 2011, 286(22):20109-20116.
- [21] 缪望望, 孙心怡, 贾佳, 等. 老年 2 型糖尿病肾病患者血脂与肾功能指标的变化[J]. 实用老年医学, 2021, 35(2):177-179.
- [22] 杜鹏举, 潘春勤, 刘杰, 等. 早期糖尿病肾病患者尿高迁移率族 B1 蛋白、尿外泌体 miR-129 表达水平及临床意义研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2021, 9(2):105-110.
- [23] 阮毅, 李菁, 黄肖容. 早期糖尿病肾病患者血清肾小球滤过率、尿蛋白肌酐比、尿微量白蛋白、糖化血红蛋白水平变化及其临床意义[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(4):113-116.

(收稿日期:2021-09-23 修回日期:2022-05-28)