

• 论 著 •

血清 sFRP5 与老年 2 型糖尿病患者视网膜病变的相关性^{*}

方云艳,秦 雯,王小蓓,符天选,麦华德[△]

海南医学院第一附属医院全科医学科,海南海口 570102

摘 要:**目的** 通过检测老年 2 型糖尿病(T2DM)患者血清分泌型卷曲相关蛋白 5(sFRP5)的水平,探究其与老年 T2DM 患者视网膜病变(DR)的相关性。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2022 年 8 月该院收治的老年 T2DM 患者 243 例,根据 DR 诊断及分期标准将其分为非 DR 组(78 例),非增殖性 DR(NPDR)组(82 例),增殖性 DR(PDR)组(83 例)。比较 3 组患者临床资料和血清 sFRP5 水平。采用多因素 Logistic 回归模型分析老年 T2DM 患者 DR 的影响因素,采用 Pearson 相关系数法分析血清 sFRP5 水平与老年 T2DM 患者 DR 的关系,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 sFRP5 水平对老年 T2DM 患者 DR 的诊断效能。**结果** 非 DR 组、NPDR 组、PDR 组患者 DM 病程、空腹血糖(FPG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)依次升高,血清 sFRP5 水平依次降低,差异有统计学意义($F=155.453,47.756,173.578,141.191,17.391,74.911,P<0.001$)。DM 病程长($OR=1.208,95\%CI:1.079\sim1.337,P=0.003$)、FPG 水平高($OR=1.565,95\%CI:1.123\sim2.007,P<0.001$)、LDL-C 水平高($OR=5.551,95\%CI:2.123\sim8.979,P=0.013$)、HbA1c 水平高($OR=2.022,95\%CI:1.268\sim2.776,P=0.009$)、HOMA-IR 高($OR=1.571,95\%CI:1.174\sim1.969,P=0.005$)和 sFRP5 水平低($OR=1.140,95\%CI:1.009\sim1.271,P=0.002$)均为老年 T2DM 患者 DR 的独立危险因素。血清 sFRP5 水平与 DM 病程、FPG、LDL-C、HbA1c、HOMA-IR 呈负相关性($r=-0.345,-0.299,-0.304,-0.287,-0.351,P=0.015,0.028,0.021,0.032,0.011$)。血清 sFRP5 水平诊断老年 T2DM 患者 DR 的 ROC 曲线下面积为 0.821($95\%CI:0.752\sim0.897$),灵敏度和特异度分别为 79.00%、81.50%。**结论** 血清 sFRP5 水平与老年 T2DM 患者 DR 严重程度相关,对老年 T2DM 患者 DR 有一定诊断价值。

关键词: 2 型糖尿病; 视网膜病变; 分泌型卷曲相关蛋白 5; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.21.009 **中图法分类号:**R587.2;R774.1

文章编号:1673-4130(2023)21-2602-05 **文献标志码:**A

Correlation between serum sFRP5 and retinopathy in elderly patients with type 2 diabetes^{*}

FANG Yunyan, QIN Wen, WANG Xiaobei, FU Tianxuan, MAI Huade[△]

General Medicine Department of the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570102, China

Abstract:**Objective** To explore the correlation between the serum level of secretory curl related protein 5 (sFRP5) and retinopathy (DR) in elderly patients with type 2 diabetes (T2DM), the serum level of sFRP5 was measured. **Methods** A total of 243 elderly T2DM patients admitted to the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University from January 2021 to August 2022 were selected and divided into non-DR group (78 cases), non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) group (82 cases), and proliferative diabetic retinopathy (PDR) group (83 cases) according to DR diagnosis and staging criteria. Compared the clinical data and serum sFRP5 levels of three groups of patients. A multivariate logistic regression model was used to analyze the influencing factors of DR in elderly T2DM patients. Pearson correlation coefficient was used to analyze the relationship between serum sFRP5 levels and the influencing factors of DR in elderly T2DM patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the diagnostic efficacy of serum sFRP5 levels on DR in elderly T2DM patients. **Results** The duration of DM, fasting plasma glucose (FPG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), Glycated hemoglobin, and insulin resistance index (HOMA-IR) of patients in non DR group, NPDR group, and PDR group increased in turn, and the serum sFRP5 level decreased in turn,

^{*} 基金项目:海南省科技厅自然科学基金高层次人才项目(821RC689)。

作者简介:方云艳,女,主治医师,主要从事老年慢性病方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:mhdly2007@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20230926.0954.002\(2023-09-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20230926.0954.002(2023-09-27))

with statistically significant differences ($F = 155.453, 47.756173, 578141.191, 17.391, 74.911, P < 0.001$). DM had a long course of disease ($OR = 1.208, 95\%CI: 1.079 - 1.337, P = 0.003$), high FPG levels ($OR = 1.565, 95\%CI: 1.123 - 2.007, P < 0.001$), high LDL-C levels ($OR = 5.551, 95\%CI: 2.123 - 8.979, P = 0.013$), high HbA1c levels ($OR = 2.022, 95\%CI: 1.268 - 2.776, P = 0.009$), high HOMA-IR ($OR = 1.571, 95\%CI: 1.174 - 1.969, P = 0.005$) and low sFRP5 levels ($OR = 1.140, 95\%CI: 1.009 - 1.271, P = 0.002$) were independent risk factors for DR in elderly T2DM patients. The serum sFRP5 level was negatively correlated with the course of DM, FPG, LDL-C, HbA1c, HOMA-IR ($r = -0.345, -0.299, -0.304, -0.287, -0.351, P = 0.015, 0.028, 0.021, 0.032, 0.011$). The area under the curve of serum sFRP5 level in the diagnosis of DR in elderly T2DM patients was 0.821 ($95\%CI: 0.752 - 0.897$), and the sensitivity and specificity were 79.00% and 81.50%, respectively. **Conclusion** Serum sFRP5 level correlated with the severity of DR in elderly T2DM patients, and it has some diagnostic value for DR in elderly T2DM patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus; diabetic retinopathy; secreted frizzled-related protein 5; correlation

糖尿病是目前全球范围内严重危害人类生命安全的主要慢性病之一,其中 2 型糖尿病(T2DM)占比高达 90%~95%,以中老年人群最为常见^[1]。视网膜病变(DR)是 T2DM 患者常见的微血管并发症之一,在我国发病率高达 23%,该病极易导致患者视力减退甚至失明,严重影响患者正常生活^[2]。有研究显示,糖尿病性 DR 经过早期治疗可明显降低患者失明风险,但该病早期症状并无特异性,后期部分患者可能会直接出现突然的视力丧失^[3]。因此,糖尿病性 DR 早期诊断及治疗干预对于延缓患者病情发展,以及降低患者失明风险具有重要意义。既往研究证实,炎症反应在 T2DM 的发生发展过程中占据重要地位^[4-5]。分泌型卷曲相关蛋白-5(sFRP5)是一种抗炎脂肪因子,可通过炎症反应参与肥胖、糖尿病等代谢疾病的发生发展^[6]。目前关于 sFRP5 与糖尿病之间的关系研究较多,但与老年 T2DM DR 的相关性研究鲜有报道。本研究通过测定不同严重程度老年 T2DM DR 患者血清 sFRP5 水平,探讨血清 sFRP5 水平与老年 T2DM 患者 DR 的相关性,旨在为老年 T2DM 患者 DR 的早期诊断提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 8 月本院收治的老年 T2DM 患者 243 例为研究对象,根据 DR 诊断及分期标准将其分为非 DR 组(78 例),非增殖性 DR(NPDR)组(82 例),增殖性 DR(PDR)组(83 例)。纳入标准:(1)符合 T2DM 诊断标准^[7]及 DR 诊断标准^[8];(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)均为初次确诊;(4)入院前 3 个月未服用过血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体阻断剂、胰岛素增敏剂及其他影响尿蛋白等相关治疗药物;(5)临床资料完整,均签署知情同意书。排除标准:(1)鉴别诊断为 1 型糖尿病者;(2)合并心、肝、肾等重要器官功能障碍或凝血功能障碍者;(3)合并传染性疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤或自身免疫系统疾病者;(4)合并青光眼、白内障等其他眼底病变者。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 sFRP5 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海恪敏生物科技有限公司,批号:E-EL-H2408)。全自动生化分析仪深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,型号:BS-200)。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集 收集各组性别、年龄、DM 病程、体质指数(BMI)、并发症(高血压、高脂血症)、吸烟、饮酒、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。采用全自动生化分析仪检测生化指标:空腹血糖(FPG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血肌酐(Scr)、血尿酸(SUA)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

1.3.2 血清 sFRP5 水平检测 分别于患者入院次日清晨采集其空腹肘静脉血 5 mL,4℃ 条件下 3 000 r/min 离心 15 min,收集上层血清,采用 ELISA 试剂盒检测各组血清 sFRP5 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据分析,呈正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,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。计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验。老年 T2DM 患者 DR 影响因素采用多因素 Logistic 回归模型分析,血清 sFRP5 水平与老年 T2DM 患者 DR 的关系采用 Pearson 相关系数法分析,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 sFRP5 水平对老年 T2DM 患者 DR 的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者临床资料和血清 sFRP5 水平比较 非 DR 组、NPDR 组、PDR 组患者 DM 病程、FPG、LDL-C、HbA1c、HOMA-IR 依次升高,血清 sFRP5 水平依次降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);3 组性别、年龄、BMI、高血压、高脂血症、吸烟、饮酒、SBP、DBP、

TG、TC、HDL-C、DBIL、IBIL、AST、ALT、Scr、SUA 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 老年 T2DM 患者 DR 的多因素 Logistic 回归分析 以 DM 病程、FPG、LDL-C、HbA1c、HOMA-IR 和 sFRP5 水平为自变量,以是否发生 DR 为因变量,多因素 Logistic 回归分析显示,DM 病程长、FPG 水平高、LDL-C 水平高、HbA1c 水平高、HOMA-IR 高和 sFRP5 水平低为老年 T2DM 患者 DR 独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 sFRP5 水平与其他老年 T2DM 患者 DR 独立危险因素的相关性分析 Pearson 相关性分析显示,血清 sFRP5 水平与 DM 病程、FPG、LDL-C、HbA1c、HOMA-IR 呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 sFRP5 水平对老年 T2DM 患者 DR 的诊断效能 ROC 曲线分析显示,血清 sFRP5 水平诊断老年 T2DM 患者 DR 的曲线下面积(AUC)为 0.821(95%CI:0.752~0.897),最佳截断值为 9.15 pg/mL,灵敏度和特异度分别为 79.00%、81.50%。见图 1。

表 1 3 组患者临床资料和血清 sFRP5 水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	男性	年龄(岁)	DM 病程(年)	BMI(kg/m ²)	高血压	高脂血症
非 DR 组	78	45(57.69)	65.68±5.07	7.15±1.14	25.12±2.21	36(46.15)	28(35.90)
NPDR 组	82	50(60.98)	66.06±6.02	9.10±1.35 ^a	25.23±2.19	47(57.32)	37(45.12)
PDR 组	83	48(57.83)	66.13±6.11	10.86±1.48 ^{ab}	25.34±2.36	50(60.24)	40(48.19)
χ^2/F		0.232	0.140	155.453	0.191	3.554	2.662
<i>P</i>		0.891	0.869	0.001	0.829	0.169	0.264

组别	<i>n</i>	吸烟	饮酒	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	FPG(mmol/L)	TG(mmol/L)
非 DR 组	78	50(64.12)	45(57.69)	123.36±20.12	78.85±15.52	8.02±2.12	1.81±0.19
NPDR 组	82	57(69.51)	52(63.41)	124.41±21.18	77.98±16.31	9.41±2.06 ^a	1.83±0.25
PDR 组	83	48(57.83)	46(55.42)	125.53±20.47	80.41±15.63	11.14±1.98 ^{ab}	1.88±0.23
χ^2/F		2.441	1.152	0.223	0.499	46.756	2.080
<i>P</i>		0.295	0.562	0.800	0.608	0.001	0.127

组别	<i>n</i>	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	DBIL(μmol/L)	IBIL(μmol/L)	AST(U/L)
非 DR 组	78	4.82±0.52	2.25±0.31	2.13±0.25	2.08±0.22	9.05±0.92	21.11±3.01
NPDR 组	82	4.91±0.63	2.19±0.48	2.61±0.32 ^a	2.10±0.25	9.11±1.10	22.03±2.98
PDR 组	83	4.86±0.55	2.21±0.38	3.02±0.33 ^{ab}	2.11±0.21	9.13±1.14	21.29±3.14
χ^2/F		0.503	0.470	173.578	0.361	0.123	2.075
<i>P</i>		0.605	0.625	0.001	0.697	0.884	0.128

组别	<i>n</i>	ALT(U/L)	Scr(μmol/L)	SUA(μmol/L)	HbA1c(%)	HOMA-IR	sFRP5(pg/mL)
非 DR 组	78	22.75±2.36	60.14±6.68	274.56±30.14	7.41±0.85	2.86±1.14	10.28±1.15
NPDR 组	82	23.22±2.41	62.11±7.13	281.14±29.62	8.29±1.01 ^a	3.14±1.03 ^a	8.95±0.94
PDR 组	83	23.74±3.02	62.74±8.04	283.46±31.17	10.03±1.14 ^{ab}	3.86±1.17 ^{ab}	8.41±0.88
χ^2/F		2.878	2.739	1.849	141.191	17.391	74.911
<i>P</i>		0.058	0.067	0.160	0.001	0.001	0.001

注:与非 DR 组比较,^a $P<0.05$;与非增殖性 DR 组比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 老年 T2DM 患者 DR 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
DM 病程	0.189	0.048	15.504	0.003	1.208(1.079~1.337)
FPG	0.448	0.088	25.917	<0.001	1.565(1.123~2.007)
LDL-C	1.714	0.521	10.823	0.013	5.551(2.123~8.979)
HbA1c	0.704	0.203	12.027	0.009	2.022(1.268~2.776)
HOMA-IR	0.452	0.121	13.954	0.005	1.571(1.174~1.969)
sFRP5	0.131	0.034	14.845	0.002	1.140(1.009~1.271)

表 3 血清 sFRP5 水平与其他老年 T2DM 患者 DR 的相关性

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
DM 病程	−0.345	0.015
FPG	−0.299	0.028
LDL-C	−0.304	0.021
HbA1c	−0.287	0.032
HOMA-IR	−0.351	0.011

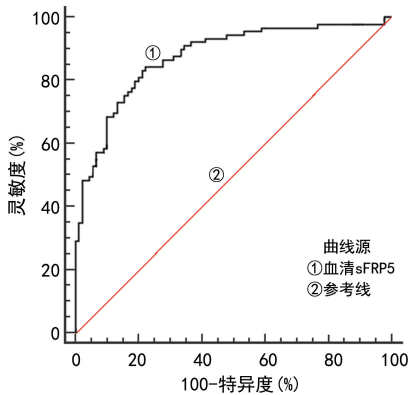


图 1 血清 sFRP5 水平诊断 T2DM 患者 DR 的 ROC 曲线

3 讨论

糖尿病患者机体长期处于高糖状态会引起机体内环境改变,诱发一系列代谢异常,损伤血管系统使其血管结构和功能改变,导致新生血管生成而出现 DR^[9-10]。随着人类寿命的延长和糖尿病患病率的增加,DR 正在成为全球公共卫生问题,给社会医疗带来的不小的挑战和经济负担^[11]。因此,针对老年 T2DM 高危人群进行早期筛查和风险评估预防和延缓 DR 病情进展意义重大。

炎症通路在糖尿病的发病机制中发挥重要作用,多种转录因子、促炎性细胞因子、趋化因子、核受体和脂肪因子均与炎症通路有关,这些因子会造成毛细血管闭塞引起毛细血管内皮损伤,加重血管内皮通透性,引起 DR 的早期发生^[12-13]。sFRP5 作为一种新型抗炎脂肪因子,不仅具有调节机体代谢稳态的作用,也会影响机体炎症反应过程^[14-15]。BÁEZ 等^[16]研究发现,sFRP5 可通过降低非经典 Wnt 的信号转导来改变胰岛素敏感性。有研究发现,过量表达的 sFRP5 可通过抑制 Wnt5a/JNK 信号通路的激活来抑制炎症反应,当其水平降低时则会通过该通路激活炎症反应,诱发糖尿病^[17]。但在 XU 等^[18]的研究中,T2DM 患者血浆 sFRP5 水平高于健康人群,这可能与入组标准或实验设计等存在差异有关。在一项临床治疗研究中,多囊卵巢综合征患者血清 sFRP5 水平的减少与代谢炎症有关,其与白细胞介素-6、肿瘤细胞因子和 HOMA-IR 呈负相关,经二甲双胍治疗一段时间后,患者血清 sFRP5 水平升高,白细胞介素-6、肿瘤细胞因子水平降低,HOMA-IR 指数下降^[19]。sFRP5 水平降低可通过激活 Wnt 信号通路促使 β -catenin 向细

胞核内转移,并与细胞转录因子 7 相结合,导致 β 细胞增殖,引发胰岛素血症,最终发生胰岛素抵抗^[20-21]。以上结果提示血清 sFRP5 降低可作为胰岛素抵抗的一个特征性表现。在本研究中,非 DR 组、NPDR 组、PDR 组患者 DM 病程、FPG、LDL-C、HbA1c、HOMA-IR 依次升高,血清 sFRP5 水平依次降低,同时上述指标也是老年 T2DM 患者 DR 的独立危险因素,且血清 sFRP5 水平与 DM 病程、FPG、LDL-C、HbA1c、HOMA-IR 呈负相关,提示老年 T2DM 患者 DR 的发生与多种因素有关,其中 sFRP5 水平降低可能通过影响其他因素来促进 DR 病情进展。此外,本研究 ROC 曲线显示,血清 sFRP5 水平诊断老年 T2DM 患者 DR 的 AUC 为 0.821,灵敏度和特异度分别为 79.00%、81.50%。说明血清 sFRP5 水平对老年 T2DM 患者 DR 有一定诊断价值,其水平降低属于老年 T2DM 患者 DR 的重要预警因子,会在一定程度上提高老年 T2DM 患者 DR 发生风险。但其对于 DR 严重程度的鉴别诊断仍需进一步明确。

综上所述,老年 T2DM 患者血清 sFRP5 水平与 DR 发生发展关系密切,其水平越低表示 DR 严重程度越高,是其危险因素之一,对老年 T2DM 患者 DR 有一定诊断价值。本研究不仅具有重要的临床参考价值,还可为老年 T2DM 患者 DR 的治疗机制研究提供了一定参考。由于样本量的限制,本研究可能存在一定差异,因此在未来的研究中还应扩大样本量来进一步验证。

参考文献

[1] GURUNG M,LI Z,YOU H,et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology[J]. E Bio Medicine, 2020,51:102590.

[2] LI Y,SU X,YE Q,et al. The predictive value of diabetic retinopathy on subsequent diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes:a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. Renal Failure,2021,43 (1):231-240.

[3] WANG F,MAO Y,WANG H,et al. Semaglutide and diabetic retinopathy risk in patients with type 2 diabetes mellitus;a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Clin Drug Investig,2022,42(1):17-28.

[4] MARQUES I P,MADEIRA M H,MESSIAS A L,et al. Different retinopathy phenotypes in type 2 diabetes predict retinopathy progression[J]. Acta Diabetol, 2021,58 (2):197-205.

[5] THAKUR S,VERKICCHARLA P K,KAMMARI P,et al. Does myopia decrease the risk of diabetic retinopathy in both type-1 and type-2 diabetes mellitus? [J]. Indian J Ophthalmol,2021,69(11):3178-3183.

[6] WANG D,ZHANG Y,SHEN C. Research update on the association between SFRP5, an anti-inflammatory adipokine, with obesity, type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24 (5): 2730-

2735.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.

[8] 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.

[9] MATUSZEWSKI W, BARANOWSKA-JURKUN A, STEFANOWICZ-RUTKOWSKA M M, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients in north-east poland [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(4): 164.

[10] WICIK K, BAHRAMI B, HALLIDAY M, et al. Rates of diabetic retinopathy screening in pregnant patients with type 1 and type 2 diabetes in a predominantly Indigenous Central Australian population [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2022, 62(3): 364-369.

[11] SU Z, LIU W, YANG J. Association between proliferative diabetic retinopathy and serum bile acid level in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(11): 2063-2067.

[12] RASOULINEJAD S A, AKBARI A, NASIRI K. Interaction of miR-146a-5p with oxidative stress and inflammation in complications of type 2 diabetes mellitus in male rats; Anti-oxidant and anti-inflammatory protection strategies in type 2 diabetic retinopathy [J]. *Iran J Basic Medical Sci*, 2021, 24(8): 1078-1086.

[13] STORTI F, PULLEY J, KUNER P, et al. Circulating biomarkers of inflammation and endothelial activation in diabetic retinopathy [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2021, 10 (12): 8.

[14] KOUTAKI D, MICHOS A, BACOPOULOU F, et al. The emerging role of Sfrp5 and Wnt5a in the pathogenesis of obesity; implications for a healthy diet and lifestyle [J]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2459.

[15] BERTRAN L, PORTILLO-CARRASQUER M, AGUILAR C, et al. Deregulation of secreted frizzled-related protein 5 in nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6895.

[16] BÁEZ I R, CASTRO D O R, GUTIÉRREZ S S, et al. Association of serum levels of secreted frizzled-related protein 5 and Wnt member 5a with glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic renal disease; a cross-sectional study [J]. *Sao Paulo Med J*, 2020, 138(2): 133-139.

[17] SUN M, WANG W, MIN L, et al. Secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) protects ATDC5 cells against LPS-induced inflammation and apoptosis via inhibiting Wnt5a/JNK pathway [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 129.

[18] XU W, GENG H, LIU X, et al. Wingless-type MMTV integration site family member 5a; a novel biomarker regulated in type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2019, 18(2): 525-532.

[19] ZHANG Y, RAN Y, KONG L, et al. Decreased SFRP5 correlated with excessive metabolic inflammation in polycystic ovary syndrome could be reversed by metformin; implication of its role in dysregulated metabolism [J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 97.

[20] HE X, MA H. Correlation between circulating levels of secreted frizzled-related protein 5 and type 2 diabetic patients and subjects with impaired-glucose regulation [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 1243-1250.

[21] RYDZEWSKA M, NIKOŁAJUK A, MATULEWICZ N, et al. Serum secreted frizzled-related protein 5 in relation to insulin sensitivity and its regulation by insulin and free fatty acids [J]. *Endocrine*, 2021, 74(2): 300-307.

(收稿日期: 2023-01-10 修回日期: 2023-06-04)

(上接第 2601 页)

[10] LI X, ZHANG J, RONG H, et al. Ferulic acid ameliorates MPP⁺/MPTP-induced oxidative stress via ERK1/2-dependent Nrf2 activation; translational implications for Parkinson disease treatment [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57 (7): 2981-2995.

[11] DIONÍSIO P A, AMARAL J D, RODRIGUES C M P. Oxidative stress and regulated cell death in Parkinson's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 1(1): 1-18.

[12] REN X, BUTTERFIELD D A. Fidelity of the PINK1 knockout rat to oxidative stress and other characteristics of Parkinson disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 163 (1): 88-101.

[13] SIMON H, DEREK G B. Inhibition of GBA2 may influence the neuronal response to oxidative stress; implications for Gaucher and Parkinson disease [J]. *Mol Genet Metab*, 2020, 129(2): 70-79.

[14] CHENG A, WANG Y F, SHINODA Y, et al. Fatty acid-binding protein 7 triggers α -synuclein oligomerization in glial cells and oligodendrocytes associated with oxidative

stress [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(3): 552-562.

[15] VANESA S G, YULIANA M, JULIANA P, et al. Role of a novel (-)-epigallocatechin-3-gallate delivery system on the prevention against oxidative stress damage in vitro and in vivo model of Parkinson's disease [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2020, 55(1): 1-35.

[16] OLIVEIRA L, DA S P, FILHO R, et al. Prior exercise protects against oxidative stress and motor deficit in a rat model of Parkinson's disease [J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(1): 175-181.

[17] HADIPOUR E, FEREIDONI M, TAYARANI-NAJARAN Z. Betanin attenuates oxidative stress induced by 6-OHDA in PC12 cells via SAPK/JNK and PI3 K pathways [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(2): 395-403.

[18] NIU Y, ZHANG J, DONG M. Nrf2 as a potential target for Parkinson's disease therapy [J]. *J Mol Med*, 2021, 99 (7): 917-931.

(收稿日期: 2023-03-02 修回日期: 2023-06-10)