

• 论 著 •

2 型糖尿病患者血清 FABP1、FABP2 水平与糖尿病肾病的关系分析^{*}

吕梅月,王 玲,武 煜,孙浩远,张 林
徐州医科大学附属徐州市立医院肾内科,江苏徐州 221002

摘 要:目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清脂肪酸结合蛋白(FABP)1、FABP2 与糖尿病肾病(DKD)的关系及诊断价值。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月该院诊治的 T2DM 患者 170 例为研究对象,根据尿白蛋白与肌酐比值(UACR)将其分为非 DKD 组(UACR<30 mg/g,72 例)和 DKD 组(UACR≥30 mg/g,98 例),以同期该院的 60 例体检健康者为对照组。采用 Pearson 相关分析血清 FABP1、FABP2 与肾功能相关指标的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 DKD 发生的影响因素。采用受试者工作特征曲线评估血清 FABP1、FABP2 对 DKD 的诊断效能。结果 DKD 组血清 FABP1、FABP2 水平高于非 DKD 组及对照组,非 DKD 组血清 FABP1、FABP2 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与非 DKD 组比较,DKD 组 eGFR 较低,而 UACR、血肌酐、血尿素氮、血尿酸水平明显较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 FABP1、FABP2 水平与 UACR、血肌酐、血尿素氮呈正相关,与 eGFR 呈负相关($P<0.05$)。血清 FABP1、FABP2 水平升高是影响 DKD 发生的独立危险因素。血清 FABP1、FABP2 联合检测的诊断效能优于血清 FABP1、FABP2 单独检测($Z=4.712,4.363, P=0.001,0.002$)。结论 DKD 患者血清 FABP1、FABP2 水平升高,二者与肾功能损伤程度有关,是影响 T2DM 患者 DKD 发生的独立危险因素,二者联合检测对 T2DM 患者 DKD 的发生具有较高的诊断效能。

关键词:2 型糖尿病; 糖尿病肾脏病; 脂肪酸结合蛋白
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.24.014 **中图法分类号:**R587.1
文章编号:1673-4130(2023)24-3016-06 **文献标志码:**A

Relationship between serum FABP1, FABP2 levels and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus^{*}

LYU Meiyue, WANG Ling, WU Yu, SUN Haoyuan, ZHANG Lin
Department of Renal Medicine, Xuzhou Municipal Hospital Affiliated to Xuzhou Medical
University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum fatty acid binding protein (FABP) 1, FABP2 and diabetic kidney disease (DKD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its diagnostic value. **Methods** A total of 170 patients with T2DM diagnosed and treated in this hospital from January 2020 to December 2022 were selected as the research objects. According to urinary albumin to creatinine ratio (UACR), they were divided into non-DKD group (UACR<30 mg/g, 72 cases) and DKD group (UACR≥30 mg/g, 98 cases). A total of 60 healthy people in the same hospital during the same period were selected as the control group. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum FABP1, FABP2 and renal function related indicators. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of DKD. Receiver operating characteristic curve was used to evaluate the diagnostic efficacy of serum FABP1 and FABP2 for DKD. **Results** The DKD group had significantly higher serum levels of FABP1 and FABP2 than the non-DKD group and the control group ($P<0.05$), and the non-DKD group had significantly higher serum levels of FABP1 and FABP2 than the control group ($P<0.05$). Compared with the non-DKD group, the DKD group had a significantly lower eGFR and significantly higher UACR, serum creatinine, blood urea nitrogen, and serum uric acid levels ($P<0.05$). Serum FABP1 and FABP2 levels were positively correlated with UACR, serum creatinine, blood urea nitrogen, and negatively correlated with eGFR ($P<0.05$). Increased serum FABP1 and FABP2 levels were independent risk factors for DKD. The serum FABP1, FABP2

^{*} 基金项目:江苏省医院协会医院管理创新研究课题(JSYGY-3-2020-68)。
作者简介:吕梅月,女,副主任医师,主要从事慢性肾脏病管理相关研究。

joint detection diagnosis efficiency was better than that of serum FABP1, FABP2 detection alone ($Z=4.712, 4.363, P=0.001, 0.002$). **Conclusion** The serum levels of FABP1 and FABP2 are increased in patients with DKD, and they are related to the degree of renal function damage, which are independent risk factors for the occurrence of DKD in patients with T2DM. The combined detection of FABP1 and FABP2 has a high diagnostic efficiency for the occurrence of DKD in patients with T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus; diabetic kidney disease; fatty acid binding protein

2 型糖尿病(T2DM)为常见的代谢性疾病,全球患病数约 4.2 亿^[1]。糖尿病肾病(DKD)是高血糖引起的慢性肾损伤,表现为持续性蛋白尿和进行性肾功能降低,并最终导致终末期肾病的发生^[2]。临床上常将尿蛋白排泄率及估计肾小球滤过率(eGFR)用于 DKD 诊断和病情程度的评估。但部分 T2DM 患者即使在无蛋白尿情况下仍然存在进行性肾脏损伤,因此在临床应用中有一定的局限性^[3]。脂肪酸结合蛋白(FABP)1 属于 FABP 家族,能与长链脂肪酸及其他疏水性配体结合,参与脂肪酸的摄取、传输和代谢^[4]。研究表明,免疫球蛋白(Ig)A 肾病中 FABP1 的表达失调能够损伤线粒体结构,增加活性氧和丙二醛的产生,促进肾小球肾炎的发生^[5]。FABP2 不仅参与长链脂肪酸的摄取、细胞内代谢和运输,还参与细胞生长和增殖的调节^[6]。研究表明,终末期肾病患者血清 FABP2 水平与患者肾功能障碍程度有关,是潜在的肾功能损伤血清标志物^[7]。目前 DKD 患者血清 FABP1、FABP2 水平及临床意义尚不清楚。本研究通过检测 DKD 患者血清 FABP1、FABP2 水平,探讨二者在 DKD 评估中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月本院诊治的 T2DM 患者 170 例为研究对象。纳入标准:(1)T2DM 诊断符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)(上)》中的相关标准^[8];(2)DKD 的诊断符合《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》中的相关标准^[3];(3)临床资料完整,患者及家属对本研究知情同意并签字。排除标准:(1)1 型糖尿病;(2)并发糖尿病急性并发症如酮症酸中毒;(3)机体处于感染、创伤等应激状态;(4)合并原发性肾小球肾炎、肾病综合征及狼疮性肾炎等原发性或继发性肾脏疾病;(5)伴有严重心脑血管疾病或恶性肿瘤;(6)妊娠或哺乳期女性。依据尿蛋白与肌酐比值(UACR),将患者分为 DKD 组($UACR \geq 30 \text{ mg/g}$, 98 例)和非 DKD 组($UACR < 30 \text{ mg/g}$, 72 例)。DKD 组中,男 58 例,女 40 例;平均年龄(60.95 ± 9.31)岁;平均体重指数(24.65 ± 3.20) kg/m^2 。非 DKD 组中,男 42 例,女 30 例;平均年龄(59.43 ± 8.25)岁;平均体重指数(24.53 ± 3.12) kg/m^2 。以同期于本院行健康体检的 60 例体检健康者为对照组,其中男 33 例,女 27 例;平均年龄

(59.81 ± 7.90)岁;平均体重指数(24.51 ± 3.13) kg/m^2 。3 组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核批准通过[伦理号:sjtky11-1x-2019(26)]。

1.2 方法

1.2.1 观察指标 收集患者年龄、性别、体重指数、糖尿病病程、收缩压及舒张压等一般资料。采用美国贝克曼库尔特生化分析仪检测空腹血糖(酶法)、总胆固醇(酶法)、甘油三酯(甘油磷酸氧化酶-过氧化物酶法)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C、直接法-过氧化氢清除法)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C、直接法)、血尿素氮(尿酸酶-过氧化物酶法)、血肌酐(苦味酸法)、血尿酸(尿酸酶-过氧化物酶法)。采用 HLC-72 G7 糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白(HbA1c)。采用瑞士罗氏 cobas e801 全自动生化分析仪检测尿蛋白排泄率(电化学发光法)。根据尿蛋白排泄率和血肌酐计算 UACR。应用改良 MDRD 公式计算 eGFR。

1.2.2 血清 FABP1、FABP2 水平检测 留取 T2DM 患者及体检健康者清晨空腹静脉血 5 mL,静置 2 h 后离心,3 000 r/min 离心 15 min,分离上层血清待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA,双抗体夹心法)检测血清 FABP1、FABP2 水平。人 FABP1 ELISA 试剂盒购自重庆智选生物科技公司,货号 ZX19344。人 FABP2 ELISA 试剂盒购自上海臻科生物科技公司,货号 ZK-0961。简要步骤:将酶标板室温平衡 30 min,加入标本和梯度稀释的标准品,37 °C 孵育 1 h,洗涤液洗涤 5 遍,加入酶标抗体,37 °C 孵育 30 min,洗涤 1 遍,加入底物液 37 °C 显色 15 min,终止液终止反应后酶标仪读取 450 nm 处的吸光度值,计算各标本水平。

1.3 统计学处理 使用 SPSS24.0 软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 比较,两组比较采用两独立样本 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验;不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关进行相关性分析;采用多因素 Logistic 回归进行影响因素分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 FABP1、FABP2 及联合检测对 T2DM 患者 DKD 的诊断效能。以 $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 FABP1、FABP2 水平比较 3 组血清 FABP1、FABP2 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);DKD 组血清 FABP1、FABP2 水平高于非 DKD 组及对照组,非 DKD 组血清 FABP1、FABP2 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 DKD 组与非 DKD 组血清 FABP1、FABP2 水平及临床相关指标比较 与非 DKD 组比较,DKD 组 eGFR 较低,而 UACR、血肌酐、血尿素氮、血尿酸水

平明显较高($P<0.05$)。见表 2。

表 1 各组血清 FABP1、FABP2 水平比较($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)			
组别	<i>n</i>	FABP1	FABP2
DKD 组	98	42.15 $\pm$ 4.16 ^{ab}	7.47 $\pm$ 1.34 ^{ab}
非 DKD 组	72	30.68 $\pm$ 3.75 ^a	2.51 $\pm$ 0.83 ^a
对照组	60	7.24 $\pm$ 1.22	0.96 $\pm$ 0.33
<i>F</i>		1 734.861	911.552
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与非 DKD 组比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 DKD 组与非 DKD 组血清 FABP1、FABP2 水平及临床相关指标比较[<i>n</i> / <i>n</i> 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]				
项目	非 DKD 组(<i>n</i> =72)	DKD 组(<i>n</i> =98)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
性别(男/女)	42/30	58/40	0.012	0.911
年龄(岁)	59.43 $\pm$ 8.25	60.95 $\pm$ 9.31	1.103	0.272
体重指数(kg/m ²)	24.53 $\pm$ 3.12	24.65 $\pm$ 3.20	0.244	0.807
糖尿病病程(年)	9.0(3.4,14.2)	10.0(3.6,15.1)	0.337	0.560
收缩压(mmHg)	129.20 $\pm$ 15.27	134.29 $\pm$ 18.25	1.923	0.056
舒张压(mmHg)	78.25 $\pm$ 10.36	80.14 $\pm$ 10.43	1.171	0.243
空腹血糖(mmol/L)	7.61 $\pm$ 1.29	7.73 $\pm$ 1.42	0.566	0.572
糖化血红蛋白(%)	8.34 $\pm$ 2.70	8.79 $\pm$ 2.65	1.085	0.279
总胆固醇(mmol/L)	4.50 $\pm$ 1.14	4.32 $\pm$ 1.23	0.972	0.332
甘油三酯(mmol/L)	1.71 $\pm$ 0.38	1.59 $\pm$ 0.42	1.916	0.057
HDL-C(mmol/L)	1.04 $\pm$ 0.22	1.01 $\pm$ 0.21	0.902	0.368
LDL-C(mmol/L)	2.91 $\pm$ 0.60	3.02 $\pm$ 0.90	0.900	0.369
超敏 C 反应蛋白(mg/L)	1.06 $\pm$ 0.17	1.11 $\pm$ 0.20	1.714	0.081
UACR(mg/g)	6.84 $\pm$ 0.59	249.68 $\pm$ 63.80	32.271	<0.001
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	92.15 $\pm$ 6.45	58.78 $\pm$ 7.16	31.299	<0.001
血肌酐(mmol/L)	62.87 $\pm$ 11.61	91.16 $\pm$ 16.33	12.549	<0.001
血尿素氮(mmol/L)	5.44 $\pm$ 1.78	6.65 $\pm$ 1.84	4.295	<0.001
血尿酸($\mu\text{mol/L}$)	321.20 $\pm$ 41.60	345.30 $\pm$ 51.34	3.271	0.001

2.3 血清 FABP1、FABP2 水平与 DKD 患者肾功能相关指标的相关性 Pearson 相关分析结果显示,血清 FABP1、FABP2 水平与 UACR、血肌酐、血尿素氮呈正相关,与 eGFR 呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 血清 FABP1、FABP2 水平与 DKD 患者肾功能相关指标的相关性				
组别	FABP1		FABP2	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
血肌酐	0.403	0.004	0.462	0.008
血尿素氮	0.478	<0.001	0.451	0.011
eGFR	-0.654	<0.001	-0.669	<0.001
UACR	0.601	<0.001	0.654	<0.001
血尿酸	0.250	0.180	0.273	0.066

2.4 多因素 Logistic 回归分析 以是否发生 DKD 为因变量(赋值:1 = 是,0 = 否),以血清 FABP1、FABP2 为自变量,以 UACR、血肌酐、血尿素氮及 eGFR 为协变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 FABP1、FABP2 水平升高是影响 DKD 发生的独立危险因素。把 UACR、血肌酐、血尿素氮、eGFR 纳入模型校正后,血清 FABP1、FABP2 水平升高仍是影响 DKD 发生的独立危险因素。见表 4。

2.5 血清 FABP1、FABP2 对 DKD 的评估价值 绘制血清 FABP1、FABP2 及联合检测对 DKD 评估的 ROC 曲线,结果血清 FABP1、FABP2 联合检测的诊断效能优于血清 FABP1、FABP2 单独检测的诊断效能($Z=4.712,4.363,P=0.001,0.002$)。见表 5、图 1。

表 4 多因素 Logistic 回归分析影响 DKD 发生的因素						
模型	变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR (95%CI)
1	FABP1	0.213	0.062	11.803	<0.001	1.237(1.096~1.397)
	FABP2	0.231	0.072	10.293	<0.001	1.260(1.094~1.451)
2	FABP1	0.235	0.081	8.417	<0.001	1.265(1.079~1.483)
	FABP2	0.306	0.108	8.028	<0.001	1.358(1.099~1.678)

注:模型 1 未校正;模型 2 以 UACR、血肌酐、血尿素氮及 eGFR 同时校正。

表 5 血清 FABP1、FABP2 及联合检测对 DKD 的诊断价值					
指标	曲线下面积(95%CI)	最佳临界值	灵敏度	特异度	约登指数
FABP1	0.838(0.784~0.891)	43.59 $\mu\text{g/L}$	0.803	0.820	0.623
FABP2	0.859(0.811~0.897)	7.74 $\mu\text{g/L}$	0.865	0.750	0.615
联合检测	0.941(0.893~0.968)	—	0.952	0.733	0.685

注:—为此项无数据。

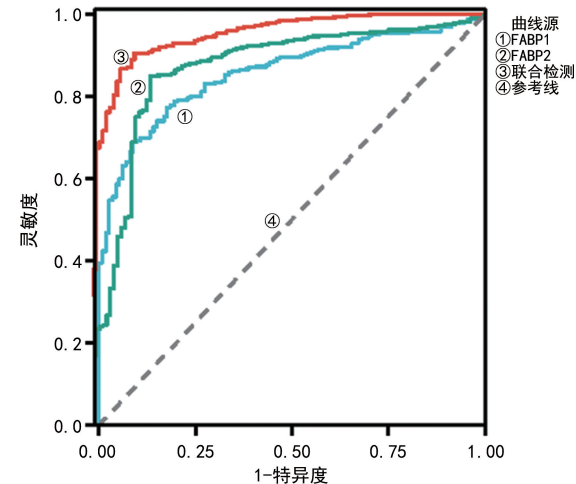


图 1 血清 FABP1、FABP2 及联合检测对 DKD 的诊断价值的 ROC 曲线

3 讨 论

DKD 是 T2DM 最为常见的微血管并发症,可发展为终末期肾病,增加 T2DM 患者心血管疾病和死亡的风险^[9]。目前 DKD 的治疗包括使用血管紧张素转化酶抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂等,尚无有效措施延缓 DKD 疾病进展。因此,早期诊断 DKD 并予以积极治疗,有助于延缓 DKD 的疾病进展。肾穿刺活检是诊断 DKD 的金标准,但具有创伤性,难以在临床上广泛开展。虽然尿蛋白排泄率、eGFR 是临床上常用的 DKD 诊断及病情严重程度评估的指标,但蛋白尿浓度与肾损伤的程度不平行。研究表明,T2DM 合并肾损伤患者中,56%的患者为正常蛋白尿^[10]。因此,寻找 T2DM 患者 DKD 发生的新型血清标志物,具有重要临床意义。

FABP1 也称为肝型脂肪酸结合蛋白,主要表达于人类肾脏的近端肾小管中,参与脂肪酸代谢的调节过程。循环中的 FABP1 能够在近端肾小管中被重新吸收,当近端肾小管上皮细胞发生损伤时,FABP1 在尿液中的水平升高,是潜在的肾功能损伤的生物标志

物^[11]。本研究中,DKD 患者血清 FABP1 水平升高,与既往学者研究报道的结果一致^[12]。高血糖能够损伤肾小管周围毛细血管内皮细胞,引起肾小管上皮细胞缺血、缺氧,而缺氧诱导因子 1 在转录水平上促进 FABP1 基因的表达^[13]。但对于 T2DM 患者,除血糖升高以外,机体往往同时存在高血压、高血脂等其他异常的代谢改变,这些因素均能够直接损伤肾脏远曲肾小管上皮细胞,导致机体脂肪酸代谢失调,从而致使血清 FABP1 水平升高。因此,血清 FABP1 水平升高参与 T2DM 患者 DKD 疾病的发生。本研究中,DKD 患者血清 FABP1 水平与 UACR、血肌酐、血尿素氮呈正相关,与 eGFR 呈负相关,表明血清 FABP1 水平升高能够评估肾功能损伤严重程度。分析其原因,DKD 患者近端小管存在蛋白和脂肪酸过载的现象,而 FABP1 作为脂肪酸结合蛋白,在 DKD 发生时水平相应升高,在 DKD 早期的肾脏损伤和修复过程中发挥重要作用^[14]。但随着 DKD 疾病进展,花生四烯酸和亚油酸等非氧化脂肪酸大量蓄积,而脂质过氧化后具有细胞毒性,可损伤肾小管上皮细胞,导致肾功能损伤和肾功能障碍的发生。此外,肾小管上皮细胞中 FABP1 的水平升高能够诱导单核细胞趋化蛋白 1 的表达,促进肾间质组织中巨噬细胞浸润,大量白细胞介素 1 β ,白细胞介素 6 等促炎症细胞因子的产生,加速肾小管间质的损伤,促进 I 型和 III 型胶原蛋白的沉积,致使糖尿病肾病的疾病进展^[15]。本研究中,血清 FABP1 是影响 DKD 发生的独立危险因素,表明 FABP1 是新的评估 T2DM 患者 DKD 发生的血清标志物。既往在动物实验中证实,糖尿病小鼠血清和尿液中 FABP1 水平升高,通过敲除 FABP1 的表达能够明显抑制肾小管上皮细胞损伤,减轻血管内皮粥样硬化,抑制 DKD 的发生^[16]。因此,检测 T2DM 患者血清 FABP1 水平有助于评估 DKD 的发生,辅助临床医生对 DKD 疾病严重程度进行评价,值得临床关注。

FABP2 也称为肠型脂肪酸结合蛋白,是水溶性蛋白,主要表达于十二指肠到回肠的肠黏膜上皮细胞,在坏死性小肠结肠炎、非闭塞性肠系膜缺血等急性肠缺血疾病中水平升高^[17]。正常生理条件下,血清 FABP2 能够被肾脏迅速清除(半衰期约为 11 min),但肾功能不全患者的 FABP2 水平通常会升高,是潜在的肾功能不全患者早期诊断的生物标志物^[7]。本研究中,DKD 患者血清 FABP2 水平升高,提示血清 FABP2 水平升高参与 T2DM 患者 DKD 的疾病发生。DKD 患者血清 FABP2 水平升高的原因与 FABP2 基因多态性有关。研究发现,FABP2 的 Ala54Thr(密码子 54 处的丙氨酸被苏氨酸取代)多态性导致血清 FABP2 水平升高,肠黏膜上皮细胞长链脂肪酸吸收增多,导致高脂血症及胰岛素抵抗的发生,进而损伤肾微血管内皮细胞,导致肾功能损伤^[18]。本研究 DKD 患者血清 FABP2 水平与 UACR、血肌酐、血尿素氮呈正相关,与 eGFR 呈负相关,表明血清 FABP2 水平升高能够反映肾功能损伤程度。这与既往在终末期肾病患者血清 FABP2 水平升高的报道一致^[7]。其原因可能是 FABP2 水平的升高能够加速机体糖脂代谢紊乱,导致肾小球毛细血管凝血及肾小球内皮功能损伤,致使肾功能障碍^[19]。此外,FABP2 能够促进胰岛素抵抗的发生,导致肾小球滤过率升高、基底膜增厚,引起肾小球硬化,增加患者蛋白尿和肾功能障碍^[20]。本研究中,血清 FABP2 是影响 DKD 发生的独立危险因素,表明 FABP2 是新的评估 T2DM 患者 DKD 发生的血清标志物。研究表明,血清 FABP2 水平升高能够促进微小血管动脉粥样硬化的发生,增加血管内膜厚度,血管内皮细胞缺氧引起线粒体功能障碍,促进大量活性氧生成,导致 DKD 的发生^[20]。本研究显示,血清 FABP1、FABP2 联合对 T2DM 患者 DKD 的发生具有较高的评估价值,诊断灵敏度(0.952)和特异度(0.733)较高。因此,血清 FABP1、FABP2 联合检测有助于辅助临床医生对 T2DM 并发 DKD 进行有效评估,对 DKD 发生风险较高的 T2DM 患者予以积极诊治,以延缓终末期肾病的发生,改善患者预后。

综上所述,DKD 患者血清 FABP1、FABP2 水平升高,二者能够反映糖尿病患者肾功能损伤情况。血清 FABP1、FABP2 水平升高是影响 DKD 发生的独立危险因素,二者联合检测对 T2DM 患者 DKD 的发生具有较高的诊断效能,为 DKD 的临床早期诊治提供新思路。但本研究存在一定的不足,本研究为横断面研究,样本量有限,尚不能分析血清 FABP1、FABP2 水平升高与 T2DM 患者 DKD 发生的因果关系,需今后设计前瞻性、大样本的长期随访研究,进一步阐明 FABP1、FABP2 在 DKD 发病中的作用。此外,本研

究未能评估血清 FABP1、FABP2 水平对未出现微量蛋白尿的 DKD 患者的预测价值,有待今后进行前瞻性临床试验进一步研究。

参考文献

[1] LIVIC D, PIPERIDOU A, ZOGRAFOU I, et al. The growing epidemic of diabetes mellitus [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(2):104-109.

[2] UEKI K, SASAKO T, OKAZAKI Y, et al. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Kidney Int*, 2021, 99(1):256-266.

[3] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(1):15-28.

[4] DUM D, OCOKOLJIC A, LENNARTZ M, et al. FABP1 expression in human tumors: a tissue microarray study on 17, 071 tumors [J]. *Virchows Arch*, 2022, 481(6):945-961.

[5] WU J, SHAO X, SHEN J, et al. Downregulation of PPAR α mediates FABP1 expression, contributing to IgA nephropathy by stimulating ferroptosis in human mesangial cells [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(14):5438-5458.

[6] MACULEWICZ E, LEONSKA-DUNIIEC A, MASTAL-ERZ A, et al. The influence of FTO, FABP2, LEP, LEPR, and MC4R genes on obesity parameters in physically active caucasian men [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(10):123-130.

[7] WANG Y, DING L, YANG J, et al. Intestinal fatty acid-binding protein, a biomarker of intestinal barrier dysfunction, increases with the progression of type 2 diabetes [J]. *PeerJ*, 2021, 2(9):10800-10809.

[8] 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)(上) [J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(8):668-695.

[9] FILIPPATOS G, ANKER SD, AGARWAL R, et al. Fibrinogen and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes [J]. *Circulation*, 2021, 143(6):540-552.

[10] SINHA N, PURI V, KUMAR V, et al. Urinary exosomal miRNA-663a shows variable expression in diabetic kidney disease patients with or without proteinuria [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):4516-4524.

[11] RAMADAN M A, ABDELGWAD M, FOUAD M M. Predictive value of novel biomarkers for chronic kidney disease among workers occupationally exposed to silica [J]. *Toxicol Ind Health*, 2021, 37(4):173-181.

[12] ABO EL-ASRAR M, ISMAIL E, ELNHAWY A M, et al. Fatty acid binding protein 1 (FABP1) and fatty acid binding protein 2 (FABP2) as a link between diabetic nephropathy and subclinical atherosclerosis in children and adolescents with type 1 diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2023, 37(3):1084-1094. (下转第 3026 页)

脏替代疗法血管通路管理中的应用效果分析[J]. 名医, 2021,109(10):153-154.

[3] CANTILE M,BONITO M D,CERRONE M,et al. Long non-coding RNA HOTAIR in breast cancer therapy[J]. *Cancers*,2020,12(5):1197.

[4] FU Q,QIN T,CHEN L,et al. miR-29a up-regulation in AR42J cells contributes to apoptosis via targeting TNFRSF1A gene[J]. *World J Gastroenterol*,2016,22(20):4881.

[5] YIN H,WANG H,LI Z,et al. RNA Micelles for the systemic delivery of anti-miRNA for cancer targeting and inhibition without ligand[J]. *ACS Nano*,2018,13(1):706-717.

[6] MOLLAEI H,SAFARALIZADEH R,ROSTAMI Z. MicroRNA replacement therapy in cancer[J]. *J Cell Physiol*,2019,234(8):12369-12384.

[7] 李能平.《2012 版急性胰腺炎分类:亚特兰大国际共识的分类和定义的修订》解读[J]. *中华胰腺病杂志*,2013,13(3):4.

[8] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J]. *浙江实用医学*,2021,26(6):511-519,535.

[9] TIAN H,CHEN L,WU X D,et al. Infectious complications in severe acute pancreatitis: pathogens, drug resistance, and status of nosocomial infection in a university-affiliated teaching hospital[J]. *Dig Dis Sci*,2020,65:2079-2088.

[10] HUANG L,ZHU H,GU J. Octreotide and continuous hemofiltration versus continuous hemofiltration alone in severe acute pancreatitis complicated with acute respiratory distress syndrome[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*,2019,29(8):785-787.

[11] 牛芳,张翠翠,唐素娟. IL-6、D-D 及 BNP 水平变化与重症急性胰腺炎患者病情、预后的关系研究[J]. *解放军医药杂志*,2022,34(1):77-80.

[12] 史亚波,朱江,秦兵,等. 湿性年龄相关性黄斑变性出血患者血清 lncRNA MEG3 和 miR-138 表达水平与预后的关系[J]. *国际眼科杂志*,2022,22(11):1872-1876.

[13] MA L,WANG F,DU C,et al. Long non-coding RNA MEG3 functions as a tumour suppressor and has prognostic predictive value in human pancreatic cancer[J]. *Oncol Rep*,2018,39(3):1132-1140.

[14] 成鉴晓,江月萍,任琳琳,等. lncRNA MEG3 通过调控 miR-543/PTEN 分子轴抑制胰腺癌细胞增殖及转移的机制[J]. *肿瘤防治研究*,2019,46(7):588-593.

[15] 张云,陈文晓,张艳. 急性胰腺炎患者血清 lncR-MEG3 的表达水平及临床意义[J]. *中国医药导报*,2019,16(17):113-116.

[16] ZHOU Y,WANG X,ZHANG Y,et al. Circulating microRNA profile as a potential predictive biomarker for early diagnosis of spontaneous abortion in patients with subclinical hypothyroidism[J]. *Front Endocrinol*,2018,9:128.

[17] 杨旭,李颖,马艳玲. 血清 miR-195-5p、IL-17 对小儿支原体肺炎早期诊断价值的研究[J]. *现代医学*,2022,50(7):875-879.

[18] 林惠,颜芬. 微小 RNA-195-5p 与脑源性神经营养因子在哮喘急性发作期患儿血清中表达相关性研究[J]. *陕西医学杂志*,2020,49(7):862-865.

(收稿日期:2023-06-16 修回日期:2023-10-12)

(上接第 3020 页)

[13] SUN F,DU J,LI H,et al. FABP4 inhibitor BMS309403 protects against hypoxia-induced H9c2 cardiomyocyte apoptosis through attenuating endoplasmic reticulum stress[J]. *J Cell Mol Med*,24(19):11188-11197.

[14] TRAKARNVANICH T,SATIRAPOJ B,SURAAMORN KUL S,et al. Effect of dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) inhibition on biomarkers of kidney injury and vascular calcification in diabetic kidney disease; a randomized controlled trial[J]. *J Diabetes Res*,2021,20(2):7382-7392.

[15] ISHII T,MIMURA I,NAGAOKA K,et al. Effect of M2-like macrophages of the injured-kidney cortex on kidney cancer progression [J]. *Cell Death Discov*,2022,8(1):480-488.

[16] TANABE J,OGURA Y,KOSAKI K,et al. Relationship between urinary liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP) and sarcopenia in spontaneously diabetic torii fatty rats [J]. *J Diabetes Res*,2020,20(20):7614-7635.

[17] STEVENS B R,GOEL R,SEUNGBUM K,et al. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression [J]. *Gut*,2018,67(8):1555-1557.

[18] LIU P J,LIU Y P,QIN H K,et al. Effects of polymorphism in FABP2 Ala54Thr on serum lipids and glycemic control in low glycemic index diets are associated with gender among Han Chinese with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*,2019,12(6):413-421.

[19] TSAI I T,WU C C,HUNG W C,et al. FABP1 and FABP2 as markers of diabetic nephropathy [J]. *Int J Med Sci*,2020,17(15):2338-2345.

[20] HAN T K,SO W Y. Effects of FABP2 Ala54Thr gene polymorphism on obesity and metabolic syndrome in middle-aged Korean women with abdominal obesity [J]. *Cent Eur J Public Health*,2019,27(1):37-43.

(收稿日期:2023-06-03 修回日期:2023-10-20)