

• 论 著 •

血清 SFRP-4 在 2 型糖尿病肾病患者不同病理阶段的表达水平及对预后的预测价值*

洪海娟, 郑 峰, 戴静华, 臧秀娟[△]

上海交通大学医学院附属松江医院肾内科, 上海 201600

摘要:目的 探究血清分泌型卷曲相关蛋白-4(SFRP-4)在 2 型糖尿病肾病(T2DKD)患者中不同病理阶段的表达水平及对预后的预测价值。方法 选择 2020 年 1 月至 2022 年 1 月于该院就诊的 140 例 T2DKD 患者为 T2DKD 组, 140 例单纯 2 型糖尿病(T2DM)患者为 T2DM 组, 另选择同期于该院体检的 140 例健康者为对照组。对比 3 组的一般资料和生化指标, 并比较不同肾损伤程度 T2DKD 患者的一般资料及生化指标。依据预后情况, 将 140 例 T2DKD 患者分为预后良好组($n=87$)和预后不良组($n=53$), 通过单因素和多因素 Logistic 分析 T2DKD 患者预后不良的独立危险因素。应用 Logistic 回归模型结合限制性立方样条模型(RCS)分析 T2DKD 患者的 SFRP-4 表达水平与 T2DKD 患者预后不良的剂量-反应关系。依据独立因素构建列线图预测模型, 并对模型进行验证。结果 随着肾损伤程度的增加, T2DKD 患者 T2DM 病程、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)和 SFRP-4 逐渐增高($P<0.05$), 白蛋白(Alb)逐渐降低($P<0.05$)。FPG、Scr、BUN、尿 β_2 -MG 和 SFRP-4 是 T2DKD 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。RCS 结果显示, SFRP-4 与 T2DKD 患者预后不良呈非线性剂量-反应关系, 随着 SFRP-4 表达水平的增高, T2DKD 患者预后不良的风险逐渐升高。利用独立危险因素构建列线图预测模型, 模型具有良好的区分度和准确性。结论 随着肾损伤程度的增加, T2DKD 患者的 SFRP-4 表达水平逐渐增高。SFRP-4 是 T2DKD 患者预后的独立危险因素, 与患者预后不良呈非线性剂量-反应关系, 随着 SFRP-4 表达水平的增高, T2DKD 患者预后不良的风险逐渐上升。

关键词:血清分泌型卷曲相关蛋白-4; 2 型糖尿病肾病; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.09.001

中图法分类号:R587.2

文章编号:1673-4130(2024)09-1025-06

文献标志码:A

Expression level of serum SFRP-4 in different pathological stages of patients with type 2 diabetes kidney disease and its prognostic value*

HONG Haijuan, ZHENG Feng, DAI Jinghua, ZANG Xiujuan[△]

Department of Nephrology, Songjiang Hospital, Shanghai Jiao Tong University

School of Medicine, Shanghai 201600, China

Abstract: **Objective** To explore the expression level of serum recombinant secreted frizzled related protein 4 (SFRP-4) in different pathological stages of patients with type 2 diabetes kidney disease (T2DKD) and its prognostic value. **Methods** A total of 140 patients with T2DKD who visited the hospital from January 2020 to January 2022 were selected as T2DKD group, and 140 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who visited the hospital in the same period were selected as T2DM group and 140 healthy people who underwent physical examination in the hospital in the same period were selected as control group. The general data and biochemical indicators of the three groups were compared, and the general data and biochemical indicators of T2DKD patients with different degrees of renal injury were compared. According to the prognosis, 140 patients with T2DKD were divided into the good prognosis group ($n=87$) and the poor prognosis group ($n=53$). The independent risk factors for poor prognosis of T2DKD patients were analyzed by single factor and multivariate Logistic analysis. The dose-response relationship between SFRP-4 expression level and the poor prognosis of T2DKD patients was analyzed by using Logistic regression model and restricted cubic splines (RCS). The nomograph prediction model was built based on independent factors and verified. **Results** With the increase of the degree of renal injury, the course of T2DM, fasting plasma glucose (FPG), glycated hemo-

* 基金项目:上海市松江区科技攻关基金项目(19sjkigg71)。

作者简介:洪海娟,女,主治医师,主要从事糖尿病肾病、腹膜透析、医患沟通方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: zangxiujuan@163.com。

globin (HbA1c), creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN), uric acid (UA), urine β 2-microglobulin (β 2-MG) and SFRP-4 in T2DKD patients gradually increased ($P<0.05$), while albumin (Alb) gradually decreased ($P<0.05$). FPG, Scr, BUN, urine β 2-MG and SFRP-4 were independent risk factors for poor prognosis in T2DKD patients ($P<0.05$). RCS results showed that SFRP-4 had a non-linear dose-response relationship with poor prognosis of T2DKD patients. With the increase of SFRP-4 expression level, the risk of poor prognosis of T2DKD patients increased gradually. The nomograph prediction model was constructed by using independent risk factors, and the model had good discrimination and accuracy. **Conclusion** With the increase of the degree of renal injury, the expression level of SFRP-4 in T2DKD patients gradually increased. SFRP-4 is an independent risk factor for poor prognosis in T2DKD patients, and has a non-linear dose-response relationship with poor prognosis. With the increase of SFRP-4 expression level, the risk of poor prognosis of T2DKD patients increases gradually.

Key words: serum recombinant secreted frizzled related protein 4; type 2 diabetes kidney disease; prognosis

2 型糖尿病(T2DM)是常见的慢性代谢疾病^[1], 发病率较高且常伴随多种并发症^[2]。2 型糖尿病肾病(T2DKD)是 T2DM 常见的并发症之一,随着病情发展可导致终末期肾病甚至死亡,严重威胁着患者的生命安全^[3]。因此,寻找可影响 T2DKD 病理发展的相关指标,并探究 T2DKD 患者预后的影响因素是意义重大的。

分泌型卷曲相关蛋白-4(SFRP-4)是分泌型卷曲蛋白家族的重要成员^[4]。有研究显示^[5],SFRP-4 与肥胖、糖尿病、动脉硬化等多种代谢性疾病的发生存在密切关系。另有研究显示^[6],SFRP-4 可能在糖尿病肾病的发生发展中也扮演重要角色,但目前有关该内容的研究较少。对此,本研究通过探究血清 SFRP-4 在 T2DKD 患者不同病理阶段的表达水平,并分析其对患者预后的预测价值,以期为临床治疗提供相应参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 1 月至 2022 年 1 月于本院就诊的 140 例 T2DKD 患者为 T2DKD 组,年龄 42~80 岁,平均(59.12±3.18)岁。纳入标准:(1)符合 T2DKD 的诊断标准^[7];(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他肾病患者;(2)甲状腺功能异常者;(3)合并恶性肿瘤者;(4)精神障碍者。另选择同期于本院就诊的 140 例单纯 2 型糖尿病(T2DM)患者为 T2DM 组,年龄 39~78 岁,平均(58.93±3.26)岁。并选择同期于本院体检的 140 例健康者为对照组,年龄 40~79 岁,平均(59.06±3.04)岁。本研究所有患者或家属均知情且同意并签署知情同意书。

1.2 临床资料收集 通过电子病历收集患者的临床资料,包括性别、年龄、体重指数(BMI)。患者禁食 12 h 采集外周血标本 5 mL,3 000 r/min 离心 15 min 分离患者血清,检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、白蛋白(Alb)、尿酸(UA),采用酶

联免疫吸附试验方法测定血清 SFRP-4 表达水平,采用胶乳增强免疫比浊法测定尿 β 2-微球蛋白(β 2-MG)。

1.3 随访情况 以确诊 T2DKD 后第 1 天为起始时间,对 T2DKD 患者进行 1 年随访,以随访期间患者发生心血管疾病、终末期肾脏病、死亡为预后不良,以存活、未发生心血管疾病、终末期肾脏病为预后良好。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;多因素 Logistic 回归分析 T2DKD 患者预后不良的独立影响因素;应用 Logistic 回归模型结合限制性立方样条模型(RCS)分析 SFRP-4 表达水平与 T2DKD 患者预后不良的剂量-反应关系;采用 R(R3.5.3)软件包和 rms 程序包制作列线图,采用 Bootstrap 自抽样法进行验证,采用受试者工作特征(ROC)曲线、ROC 曲线下面积(AUC)一致性指数(C-index)评价模型的区分度和准确性。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料及生化指标比较 比较 3 组的一般资料及生化指标可知,3 组在 FPG、HbA1c、Scr、BUN、Alb、UA、尿 β 2-MG 和 SFRP-4 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 不同肾损伤程度 T2DKD 患者一般资料及生化指标比较 比较不同肾损伤程度 T2DKD 患者一般资料及生化指标可知,随着肾损伤程度的增加,T2DKD 患者 T2DM 病程、FPG、HbA1c、Scr、BUN、UA、尿 β 2-MG 和 SFRP-4 逐渐增高($P<0.05$),Alb 逐渐降低($P<0.05$),见表 2。

2.3 预后不良的单因素分析 相比于预后良好组,预后不良组患者 T2DM 病程较长,FPG、HbA1c、Scr、BUN、UA、尿 β 2-MG 和 SFRP-4 水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$),Alb 水平较低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 13 组一般资料及生化指标比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

项目	对照组($n=140$)	T2DM 组($n=140$)	T2DKD 组($n=140$)	χ^2/t	P
性别				0.058	0.971
男性	79(56.43)	80(57.14)	78(55.71)		
女性	61(43.57)	60(42.86)	62(44.29)		
年龄(岁)	59.06 $\pm$ 3.04	58.93 $\pm$ 3.26	59.12 $\pm$ 3.18	0.345	0.730
BMI(kg/m ²)	23.17 $\pm$ 1.98	22.94 $\pm$ 2.13	23.20 $\pm$ 2.25	0.936	0.350
FPG(mmol/L)	5.24 $\pm$ 1.68	8.62 $\pm$ 1.94 ^a	9.85 $\pm$ 2.43 ^{ab}	4.680	<0.001
HbA1c(%)	4.13 $\pm$ 0.85	8.73 $\pm$ 2.12 ^a	9.46 $\pm$ 2.78 ^{ab}	2.471	<0.001
Scr(μ mol/L)	75.48 $\pm$ 9.31	96.81 $\pm$ 10.75 ^a	140.52 $\pm$ 12.46 ^{ab}	17.747	<0.001
BUN(mmol/L)	2.24 $\pm$ 0.27	3.69 $\pm$ 0.23 ^a	6.01 $\pm$ 0.79 ^{ab}	33.362	<0.001
Alb(g/L)	68.32 $\pm$ 8.75	51.36 $\pm$ 8.46 ^a	38.94 $\pm$ 5.63 ^{ab}	16.488	<0.001
UA(μ mol/L)	110.68 $\pm$ 12.63	153.47 $\pm$ 10.24 ^a	262.75 $\pm$ 18.94 ^{ab}	31.138	<0.001
尿 β 2-MG(mg/L)	1.85 $\pm$ 0.24	2.96 $\pm$ 0.25 ^a	4.68 $\pm$ 0.66 ^{ab}	28.836	<0.001
SFRP-4(ng/L)	38.49 $\pm$ 9.57	182.53 $\pm$ 30.78 ^a	325.37 $\pm$ 41.65 ^{ab}	52.874	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 T2DM 组比较,^b $P<0.05$ 。

表 2不同肾损伤程度 T2DKD 患者一般资料及生化指标比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

项目	I 级($n=31$)	II 级($n=30$)	III 级($n=37$)	IV 级($n=42$)	χ^2/t	P
性别					0.080	0.961
男性	17(54.84)	16(53.33)	21(56.76)	24(57.14)		
女性	14(45.16)	14(46.67)	16(43.24)	18(42.86)		
年龄(岁)	59.18 $\pm$ 2.81	59.22 $\pm$ 2.65	59.19 $\pm$ 2.83	59.25 $\pm$ 2.76	0.057	0.955
T2DM 病程(年)	6.97 $\pm$ 1.86	8.25 $\pm$ 1.75 ^a	10.38 $\pm$ 2.76 ^{ab}	14.82 $\pm$ 3.45 ^{abc}	3.668	<0.001
BMI(kg/m ²)	23.22 $\pm$ 2.04	23.19 $\pm$ 1.98	22.96 $\pm$ 2.37	23.15 $\pm$ 2.12	0.058	0.954
FPG(mmol/L)	7.49 $\pm$ 2.13	8.65 $\pm$ 2.06 ^a	9.83 $\pm$ 2.31 ^{ab}	11.36 $\pm$ 2.40 ^{abc}	2.161	0.035
HbA1c(%)	7.12 $\pm$ 1.46	8.14 $\pm$ 2.13 ^a	9.32 $\pm$ 2.19 ^{ab}	10.75 $\pm$ 2.65 ^{abc}	2.877	0.005
Scr(μ mol/L)	124.85 $\pm$ 10.18	131.26 $\pm$ 11.82 ^a	156.78 $\pm$ 12.45 ^{ab}	178.46 $\pm$ 13.78 ^{abc}	7.298	<0.001
BUN(mmol/L)	5.49 $\pm$ 0.78	6.28 $\pm$ 0.67 ^a	7.13 $\pm$ 1.12 ^{ab}	8.25 $\pm$ 1.26 ^{abc}	4.151	<0.001
Alb(g/L)	56.45 $\pm$ 9.31	47.27 $\pm$ 8.73 ^a	35.82 $\pm$ 6.29 ^{ab}	26.48 $\pm$ 5.39 ^{abc}	4.317	<0.001
UA(μ mol/L)	193.96 $\pm$ 14.75	221.65 $\pm$ 13.69 ^a	342.69 $\pm$ 17.73 ^{ab}	407.54 $\pm$ 22.58 ^{abc}	10.205	<0.001
尿 β 2-MG(mg/L)	3.42 $\pm$ 0.19	4.01 $\pm$ 0.37 ^a	4.82 $\pm$ 0.58 ^{ab}	5.93 $\pm$ 0.79 ^{abc}	7.872	<0.001
SFRP-4(ng/L)	283.56 $\pm$ 23.58	324.38 $\pm$ 27.64 ^a	379.46 $\pm$ 32.95 ^{ab}	418.65 $\pm$ 36.78 ^{abc}	6.212	<0.001

注:与 I 级比较,^a $P<0.05$;与 II 级比较,^b $P<0.05$;与 III 级比较,^c $P<0.05$ 。

表 3预后不良的单因素分析[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	预后良好组 ($n=87$)	预后不良组 ($n=53$)	χ^2/t	P
年龄(岁)	58.97 $\pm$ 2.96	59.23 $\pm$ 3.14	0.493	0.623
性别			0.027	0.869
男性	48(55.17)	30(56.60)		
女性	39(44.83)	23(43.40)		
BMI(kg/m ²)	23.20 $\pm$ 1.96	23.24 $\pm$ 2.03	0.116	0.908
T2DM 病程(年)	8.75 $\pm$ 2.54	12.68 $\pm$ 2.37	9.104	<0.001
吸烟	28(32.18)	17(32.08)	0.000	0.989
饮酒	30(34.48)	19(35.85)	0.027	0.869
高血压	33(37.93)	20(37.74)	0.001	0.982
冠心病	27(31.03)	16(30.19)	0.011	0.916
血脂异常	28(32.18)	17(32.08)	0.000	0.989

续表 3预后不良的单因素分析[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	预后良好组 ($n=87$)	预后不良组 ($n=53$)	χ^2/t	P
TC(mmol/L)	4.31 $\pm$ 0.45	4.29 $\pm$ 0.53	0.238	0.812
TG(mmol/L)	1.39 $\pm$ 0.67	1.40 $\pm$ 0.72	0.083	0.934
LDL-C(mmol/L)	2.65 $\pm$ 0.34	2.67 $\pm$ 0.33	0.341	0.733
HDL-C(mmol/L)	1.12 $\pm$ 0.48	1.13 $\pm$ 0.51	0.117	0.907
FPG(mmol/L)	8.49 $\pm$ 2.73	10.76 $\pm$ 2.48	4.937	<0.001
HbA1c(%)	8.25 $\pm$ 2.19	9.84 $\pm$ 2.26	4.117	<0.001
Scr(μ mol/L)	126.73 $\pm$ 14.38	197.62 $\pm$ 13.75	28.760	<0.001
BUN(mmol/L)	6.58 $\pm$ 0.72	7.95 $\pm$ 1.26	8.191	<0.001
Alb(g/L)	51.97 $\pm$ 8.73	32.63 $\pm$ 5.76	14.329	<0.001
UA(μ mol/L)	286.53 $\pm$ 15.43	379.54 $\pm$ 18.65	31.832	<0.001
尿 β 2-MG(mg/L)	4.45 $\pm$ 0.69	5.68 $\pm$ 0.83	9.464	<0.001
SFRP-4(ng/L)	276.45 $\pm$ 25.78	385.79 $\pm$ 30.94	22.542	<0.001

2.4 预后不良的多因素分析 将单因素分析中筛选出的因素作为自变量并进行赋值,其中连续变量以中位数为边界值进行二分类,是预后情况(预后不良=1,预后良好=0)为因变量。多因素 Logistic 回归分析显示, FPG、Scr、BUN、尿 β 2-MG 和 SFRP-4 是 T2DKD 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$), 见图 1。

2.5 血清 SFRP-4 与 2 型糖尿病合并肾病患者预后的相关性 采用 4 个节点的 RCS 模型分析血清 SFRP-4 与 T2DKD 患者预后不良的关系,以 SFRP-4 为横轴,预测 OR 值为纵坐标,上下虚线代表 95% CI。随着 SFRP-4 表达水平的增高, T2DKD 患者预后不良的风险逐渐升高,其上升趋势在 SFRP-4 表达水平 $<246.27\text{ ng/L}$ 时较为明显,在 SFRP-4 表达水平 $>318.65\text{ ng/L}$ 后上升趋势趋于平缓,见图 2。

2.6 预测模型的构建 将上述 T2DKD 患者预后不良的独立危险因素纳入,构建列线图预测模型, FPG、Scr、BUN、尿 β 2-MG 和 SFRP-4 的评分分别为

47.58、51.67、39.83、57.24、56.98 分, 所得总分 (253.30 分) 对应的概率即为列线图模型预测 T2DKD 患者预后不良的概率(81.36%)。见图 3。

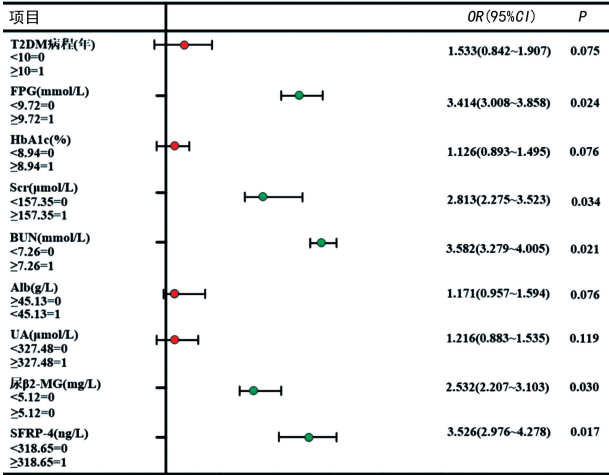
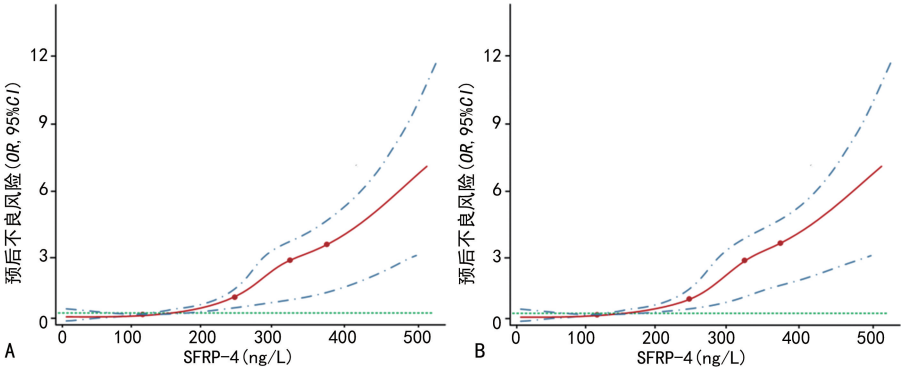


图 1 预后不良的多因素分析森林图



注:A 为未调整混杂因素;B 为调整混杂因素后。

图 2 血清 SFRP-4 与 T2DKD 患者预后的关系

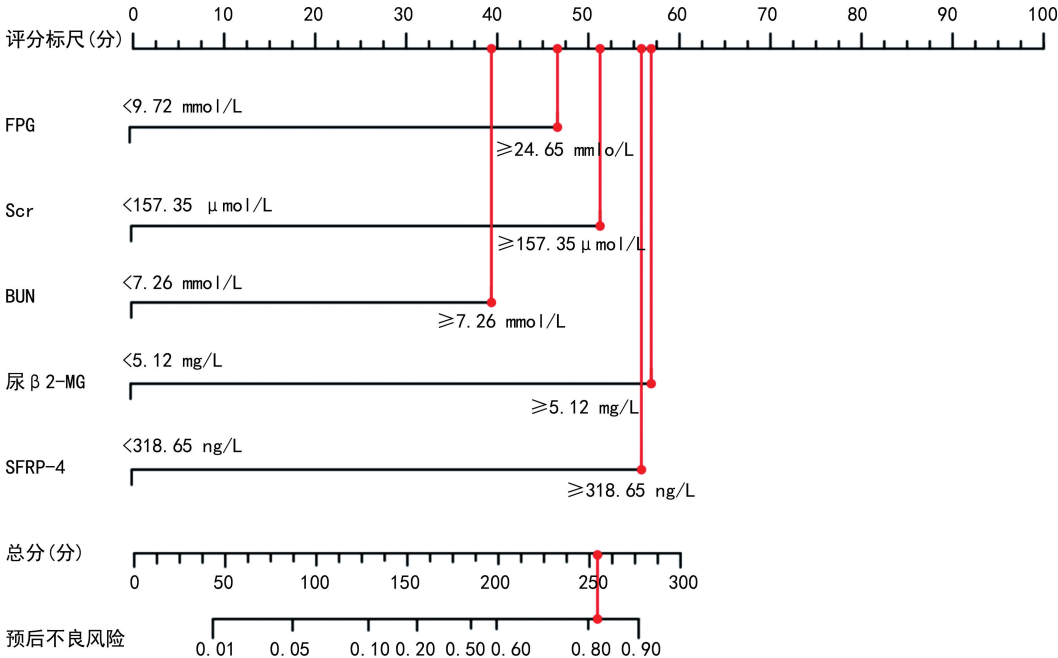
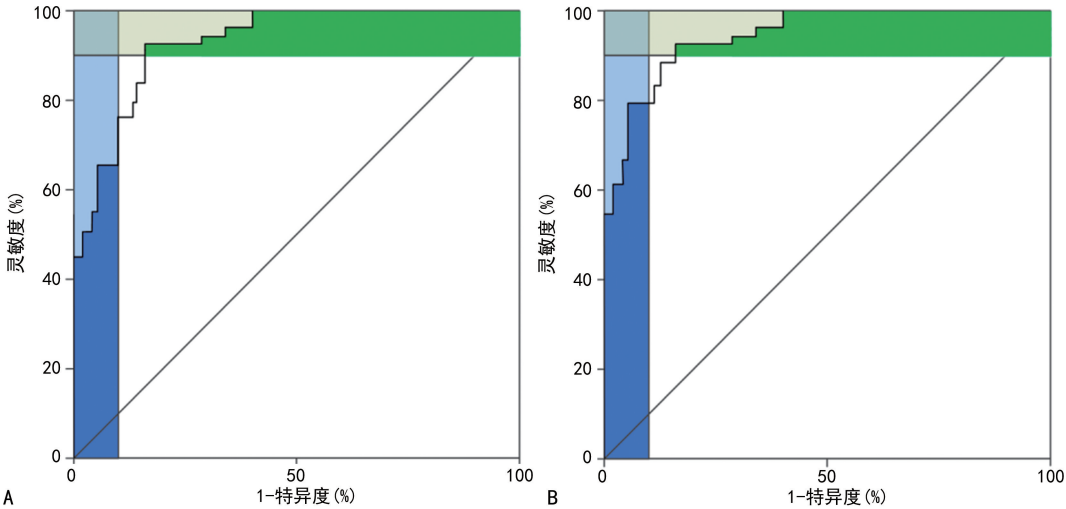


图 3 T2DKD 患者预后不良的列线图预测模型

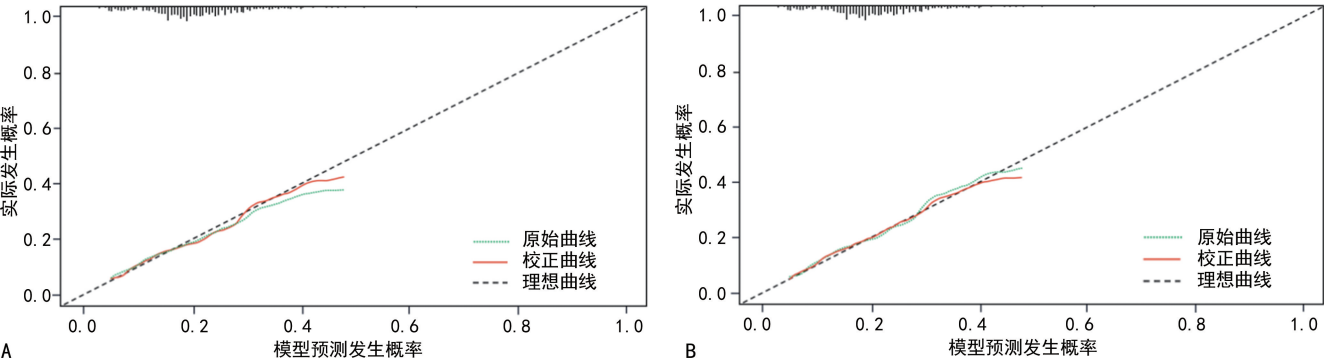
2.7 模型验证 采用 Bootstrap 法(原始数据重复抽样 1 000 次后)对列线图模型进行内部验证,重采样前后以列线图模型所得预后不良风险作为检验变量,患者实际预后不良风险作为状态变量构建列线图预测 T2DKD 患者预后不良的 ROC 曲线及校准曲线,由分

析结果可知,内部验证前后 AUC 分别为 0.874(95% CI:0.805~0.912)和 0.869(95% CI:0.793~0.894),灵敏度分别为 88.46% 和 88.72%,特异度分别为 90.58% 和 90.67%,见图 4~5。



注:A 为验证前;B 为验证后。

图 4 模型的区分度评价



注:A 为验证前;B 为验证后。

图 5 模型的准确性评价

3 讨论

T2DKD 是临床常见的慢性微血管并发症^[8]。有研究显示^[9],目前约 40% 的 T2DM 患者会并发 T2DKD,且其发病率仍有逐年增高的趋势。T2DKD 是导致患者发生终末期肾病的首要病因,也是导致 T2DM 患者死亡的重要原因之一^[10]。T2DKD 的主要病理发展是发生了肾小球病变,进而导致患者肾功能衰退,影响预后^[11]。目前,T2DKD 的发病机制尚未阐明,故探究其病理发展及预后结局的相关指标显得尤为重要。

有研究显示,在 T2DKD 的发生发展中有多个信号通路发挥着重要作用,其中 wnt 信号通路是目前已知的与 T2DKD 病理发展存在密切关系的信号通路^[12]。有研究表明,在 wnt 信号通路中存在多个与 T2DKD 相关的遗传变异体基因,通过激活 wnt 信号通路可有效增强胰岛素灵敏度,降低机体内的胰岛素抵抗,并对肾小球硬化产生抑制作用^[13]。SFRP-4 作

为分泌型卷曲蛋白家族的重要成员,是近年来新发现的脂肪细胞因子^[14]。有研究显示,SFRP-4 可与 wnt 信号通路中的卷曲蛋白受体竞争性结合,对信号系统的传导造成干扰,进而加重机体内胰岛素抵抗,促进 T2DKD 的发生^[15]。本研究发现,T2DKD 患者的血清 SFRP-4 表达水平显著高于单纯 T2DM 患者和健康人群,且随着肾损伤程度的增加,T2DKD 患者的 SFRP-4 表达水平呈逐渐增高趋势。这提示,SFRP-4 可参与 T2DKD 的病理发展,测定血清 SFRP-4 表达水平可能有助于判定 T2DKD 患者肾损伤程度。究其原因,本研究推测随着 SFRP-4 表达水平升高,wnt 信号传导受到抑制,促进 T2DKD 病变,若 SFRP-4 表达水平持续升高,机体内胰岛素抵抗增强,肾小球硬化更加严重,T2DKD 患者肾损伤程度增加^[16]。探寻可高效评估 T2DKD 患者预后的生物指标,一直是临床亟待解决的问题。本研究发现,预后不良组患者的 SFRP-4 表达水平显著高于预后良好组。多因素 Lo-

gistic 回归分析显示, SFRP-4 是 T2DKD 患者预后不良的独立危险因素。采用 RCS 模型分析 SFRP-4 与 T2DKD 患者预后的关系发现, 随着 SFRP-4 表达水平的增高, T2DKD 患者预后不良的风险逐渐上升, 其上升趋势在 SFRP-4 表达水平 < 246. 27 ng/L 时较为明显, 在 SFRP-4 表达水平 > 318. 65 ng/L 后上升趋势趋于平缓。这提示, SFRP-4 与 T2DKD 患者预后密切相关, 检测血清 SFRP-4 表达水平有利于评估 T2DKD 患者预后情况。

T2DKD 患者的预后受多方面因素影响, 本研究通过多因素 Logistic 回归分析还发现 FPG、Scr、BUN、尿 β 2-MG 同样为 T2DKD 患者预后不良的独立危险因素。有研究显示^[17], 血糖控制不佳是 T2DKD 的重要诱因。FPG 过高造成内糖代谢紊乱, 使机体内氧化应激反应加剧, 引发内皮损伤, 抑制 wnt 信号通路, 大大增加预后不良风险。另有研究显示^[18], Scr、BUN、尿 β 2-MG 均为典型的肾功能指标, 随着病情进展, 患者肾小球毛细血管基底膜增厚、系膜基质增宽^[19], 尿 β 2-MG 表达水平升高, 进而引发肾小球硬化加重、过滤率降低, 引发 Scr、BUN 表达水平升高^[20], 增加患者预后不良风险。此外, 依据独立危险因素, 本研究构建了列线图预测模型, 以列线图模型所得预后不良风险作为检验变量, 患者实际预后不良风险作为状态变量构建列线图预测 T2DKD 患者预后不良的 ROC 曲线及校准曲线, 由分析结果可知, 内部验证前后 AUC 分别为 0. 874 (95% CI: 0. 805 ~ 0. 912) 和 0. 869 (95% CI: 0. 793 ~ 0. 894), 该模型具有良好的预测价值。

综上所述, 随着肾损伤程度的增加, T2DKD 患者的 SFRP-4 表达水平逐渐增高。SFRP-4 是 T2DKD 患者预后的独立危险因素, 与患者预后不良呈非线性剂量-反应关系, 随着 SFRP-4 表达水平的增高, T2DKD 患者预后不良的风险逐渐上升。

参考文献

[1] CHOI G S, MIN H S, CHA J J, et al. SH3YL1 protein as a novel biomarker for diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31 (2): 498-505.

[2] 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.

[3] CHAO C, WANG R, JONES M, et al. The relationship between corneal nerve density and hemoglobin A1c in patients with prediabetes and type 2 diabetes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(12): 26

[4] 金倩倩, 李华君, 王晓蕴, 等. 糖尿病肾病患者血清分泌型卷曲相关蛋白-4、脂氧 A4、趋化素的表达及意义[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(21): 41-45.

[5] 何霁, 孙娜, 袁宁, 等. 外周血 SFRP1、SAA 检测在早期糖尿病肾病诊断中的价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42 (4): 493-496.

[6] 李雯璐, 朱咏瑶, 刘桢岢, 等. 血清分泌型卷曲相关蛋白 4、血管生成抑制蛋白-1 对早期 2 型糖尿病肾病的诊断价值

[J]. *中国医刊*, 2022, 57(10): 1124-1127.

[7] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 糖尿病肾病病证结合诊疗指南[J]. *中医杂志*, 2022, 63(2): 190-197.

[8] ZHENG H X, QI S S, HE J, et al. Cyanidin-3-glucoside from black rice ameliorates diabetic nephropathy via reducing blood glucose, suppressing oxidative stress and inflammation, and regulating transforming growth factor β /smad expression [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68 (15): 4399-4410.

[9] PAQUETTE M, BERNARD S, PARE G, et al. Triglycerides, hypertension, and smoking predict cardiovascular disease in dysbetalipoproteinemia [J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(1): 46-52.

[10] CHAN M J, CHEN Y C, FAN P C, et al. Predictive value of urinary aquaporin 2 for acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(3): 613.

[11] 师朗, 宋志霞, 刘阳, 等. 糖尿病肾病腹膜透析患者内皮衍生因子、促红细胞生成素水平变化以及死亡风险分析[J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(3): 73-78.

[12] DI MATTLA T, TOMASETTO C, ALPY F. Faraway, so close! Functions of endoplasmic reticulum-endosome contacts [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(1): 158490.

[13] ZHANG J, DONG X J, DING M R, et al. Resveratrol decreases high glucose-induced apoptosis in renal tubular cells via suppressing endoplasmic reticulum stress [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(5): 4367-4375.

[14] BALDNE E S, IPEKCI S H, EIN A, et al. Evaluation of fractalkine(FKN) and secreted frizzled-related protein 4(SFRP4) serum levels in patients with prediabetes and type 2 diabetes [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2018, 119(2): 112-115.

[15] 徐庆东, 郭焕开, 陈洁欣, 等. 血清 SFRP4 水平与 2 型糖尿病肾病患者胰岛素抵抗、肾功能及肾纤维化指标的相关性[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(2): 158-162.

[16] REB H W, SHAO Y, WU C, et al. VASH-1 regulates oxidative stress and fibrosis in diabetic kidney disease via SIRT1/HIF1 α and TGF β 1/Smad3 signaling pathways [J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7(1): 137.

[17] 刘海蔚, 陈道雄, 陈开宁, 等. 肥胖 2 型糖尿病患者血清几丁质酶 3 样蛋白 1 水平与胰岛素抵抗指数及糖化血红蛋白关系的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(12): 900-902.

[18] 张彤, 凌宏威, 应长江, 等. 沙格列汀联合缬沙坦对早期 2 型糖尿病肾病患者炎症指标与肾功能的影响[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(4): 353-357.

[19] 陈燕, 钟静, 董加宝. 尿微量白蛋白联合血清碱性磷酸酶、胱抑素 C 水平与早期 2 型糖尿病肾病的相关性研究[J]. *中国医刊*, 2020, 55(7): 740-743.

[20] TADA H, NOMURA A, YOSHIMURA K, et al. Fasting and non-fasting triglycerides and risk of cardiovascular events in diabetic patients under statin therapy[J]. *Circ J*, 2020, 84(3): 509-515.