

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.012

论著 • 临床

糖尿病肾病患者血清应激诱导蛋白 2 和促代谢因子与肾功能及糖脂代谢水平的相关性

杨晓芳, 潘风军, 王琰, 史伟佳, 么丽颖



基金项目: 河北省医学科学研究课题计划资助项目(20220503)

作者单位: 056001 河北邯郸 邯郸市第一医院肾内一科(杨晓芳、潘风军), 内分泌科(王琰), 肾内二科(史伟佳), 感控科(么丽颖)

通信作者: 杨晓芳 E-mail: 19932018262@ 163.com

【摘要】目的 探讨糖尿病肾病患者血清应激诱导蛋白 2(sestrin2) 和促代谢因子(betatrophin) 与肾功能及糖脂代谢水平的相关性。方法 选取 2022 年 3 月—2025 年 6 月邯郸市第一医院收治的糖尿病肾病患者 162 例为糖尿病肾病组, 单纯糖尿病患者 160 例作为单纯糖尿病组, 另选取医院同期健康体检者 160 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA) 检测血清中 sestrin2、betatrophin 水平, 全自动生化分析仪检测肾功能和糖脂代谢水平, Pearson 相关性分析血清 sestrin2 和 betatrophin 水平与肾功能、糖脂代谢水平的关系, 采用受试者工作特征(ROC) 曲线分析血清 sestrin2、betatrophin 水平及两者联合检测对糖尿病肾病的诊断价值。结果 健康对照组、单纯糖尿病组、糖尿病肾病组血清 sestrin2 水平依次降低, betatrophin 水平依次升高($F/P=442.593/<0.001$, $320.115/<0.001$); 健康对照组、单纯糖尿病组、糖尿病肾病组患者 BUN、SCr、UACr 水平依次升高, eGFR 水平依次降低($F/P=922.831/<0.001$, $1039.946/<0.001$, $797.936/<0.001$, $3877.116/<0.001$); 健康对照组、单纯糖尿病组、糖尿病肾病组患者的 TG、TC、LDL-C、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c} 水平依次升高($F/P=232.879/<0.001$, $248.903/<0.001$, $545.426/<0.001$, $1496.522/<0.001$, $1196.947/<0.001$, $653.939/<0.001$, $473.882/<0.001$), HDL-C 水平依次降低($F/P=301.994/<0.001$); 糖尿病肾病组患者血清 sestrin2 水平与 BUN、SCr、UACr、TG、TC、LDL-C、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c} 呈负相关($P<0.01$), 与 eGFR、HDL-C 呈正相关($P<0.05$); 血清中 betatrophin 水平与 BUN、SCr、UACr、TG、TC、LDL-C、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c} 呈正相关($P<0.05$), 与 eGFR、HDL-C 呈负相关($P<0.01$ 或 <0.05); 血清 sestrin2、betatrophin 水平单独检测和两者联合检测诊断糖尿病肾病的 AUC 值分别为 0.839、0.801、0.913, 联合检测诊断糖尿病肾病的 AUC 值明显高于各指标单独检测($Z/P=3.517/<0.001$, $4.073/<0.001$)。结论 糖尿病肾病患者血清 sestrin2 和 betatrophin 水平变化与肾功能降低及糖脂代谢紊乱相关, 而且二者联合检测对诊断糖尿病肾病具有一定的价值。

【关键词】 糖尿病肾病; 应激诱导蛋白 2; 促代谢因子; 肾功能; 糖脂代谢; 相关性

【中图分类号】 R692; R587.1

【文献标识码】 A

The correlation of serum stress-induced protein 2 and betatrophin with renal function and glucolipid metabolism levels in patients with diabetic nephropathy Yang Xiaofang, Pan Fengjun, Wang Yan, Shi Weijia, Yao Liying. Handan First Hospital, Hebei, Handan 056001, China

Funding program: Hebei Provincial Medical Science Research Project Plan (20220503)

Corresponding author: Yang Xiaofang, E-mail: 19932018262@ 163.com

【Abstract】Objective To explore the correlation of serum stress-induced protein 2 (Sestrin2) and betatrophin with renal function and glucolipid metabolism levels in patients with diabetic nephropathy. Methods A total of 162 patients with diabetic nephropathy admitted to the Endocrinology and Nephrology Department of our hospital from March 2022 to June 2025 were selected as the diabetic nephropathy group, while 160 patients with diabetes treated in our hospital during the same period were selected as the simple diabetes group. Additionally, 160 healthy individuals undergoing physical examinations at our hospital during the same period were selected as the healthy control group. Serum levels of Sestrin2 and betatrophin were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Renal function and glucolipid metabolism levels were assessed using an automatic biochemical analyzer. Pearson correlation analysis was performed to evaluate the relationships between ser-

um Sestrin2 and betatrophin levels with renal function and glucolipid metabolism. The diagnostic value of serum Sestrin2 and betatrophin levels, both individually and in combination, for diabetic nephropathy was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Compared with the healthy control group, serum Sestrin2 levels were significantly lower and betatrophin levels were significantly higher in the simple diabetes group ($t = 12.376, -13.728$, both $P < 0.01$). Compared with the simple diabetes group, serum Sestrin2 levels were significantly lower and betatrophin levels were significantly higher in the diabetic nephropathy group ($t = 19.347, -12.257$, both $P < 0.01$). Compared with the healthy control group, BUN, Scr, UACR, and eGFR levels were significantly higher in the simple diabetes group ($t = -27.087, -24.818, -20.688, 26.997$, all $P < 0.01$). Compared with the simple diabetes group, BUN, Scr, UACR, and eGFR levels were significantly higher in the diabetic nephropathy group ($t = -16.017, -20.768, -26.221, 64.251$, all $P < 0.01$). Compared with the healthy control group, TG, TC, LDL-C, 2hFBG, FBG, HOMA-IR, and HbA_{1c} levels were significantly higher in the simple diabetes group ($t = -19.828, -18.508, -27.548, -32.771, -40.495, -31.303, -22.629$, all $P < 0.01$). Compared with the simple diabetes group, TG, TC, LDL-C, 2hFBG, FBG, HOMA-IR, and HbA_{1c} levels were significantly higher, while HDL-C levels were significantly lower in the diabetic nephropathy group ($t = -5.801, -5.892, -7.311, -21.043, -12.438, -6.889, -7.626, 9.029$, all $P < 0.01$). Serum Sestrin2 levels were negatively correlated with BUN, Scr, UACR, eGFR, TG, TC, LDL-C, 2hFBG, FBG, HOMA-IR, and HbA_{1c} (all $P < 0.05$), and positively correlated with HDL-C ($P < 0.05$). Serum betatrophin levels were positively correlated with BUN, Scr, UACR, eGFR, TG, TC, LDL-C, 2hFBG, FBG, HOMA-IR, and HbA_{1c} (all $P < 0.05$), and negatively correlated with HDL-C ($P < 0.05$). The AUC values for detecting diabetic nephropathy using serum Sestrin2 and betatrophin levels alone and in combination were 0.839, 0.801, and 0.913, respectively. The AUC value for the combined detection was significantly higher than that of each indicator alone ($Z = 3.517, 4.073$, both $P < 0.001$). **Conclusion** Changes in serum Sestrin2 and betatrophin levels in patients with diabetic nephropathy are associated with decreased renal function and glucolipid metabolism disorders. The combined detection of serum Sestrin2 and betatrophin levels has certain predictive value for diabetic nephropathy.

[Key words] Diabetic nephropathy; Sestrin2; Betatrophin; Renal function; Glucolipid metabolism; Correlation

糖尿病肾病是糖尿病导致的肾脏病变,是慢性肾脏病和终末期肾脏病的主要原因,也是糖尿病患者心血管死亡和全因死亡的重要危险因素^[1]。临床表现为水肿、高血压、大量蛋白尿等症状,肾功能检查常表现为尿白蛋白及肾小球滤过率下降,部分患者可出现贫血及其他微血管并发症等^[2],30%~40%的2型糖尿病患者会出现微血管并发症,严重影响了患者的生活质量及预后^[3]。因此,对糖尿病肾病的早期诊断和干预至关重要。近年来,随着分子机制研究的不断发展,越来越多的因子和糖尿病肾病密切相关,有望成为早期诊断及预后的标志物^[4]。应激诱导蛋白2 (sestrin2) 是一种高度保守的蛋白质,通过自身氧化还原酶活性,激活抗氧化损伤相关通路,减少氧化应激及DNA损伤,保护细胞和组织功能,维持氧化还原稳态^[5]。相关研究表明,在糖尿病肾病模型中,sestrin2可以改善足细胞损伤、肾小球系膜增殖、蛋白尿和肾纤维化^[6]。促代谢因子 (betatrophin) 是近年来发现的与能量代谢、胰岛素抵抗及糖脂代谢相关的分泌性蛋白^[7]。相关研究表明,2型糖尿病患者血清betatrophin水平升高,且betatrophin与胰岛素抵抗相关^[8]。本研究通过检测糖尿病肾病患者的血清sestrin2和betatrophin的表达水平变化,分析其与肾功能及糖

脂代谢指标的相关性,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2022年3月—2025年6月邯郸市第一医院收治的糖尿病肾病患者162例为糖尿病肾病组,男83例,女79例,年龄46~75(61.49±8.27)岁;糖尿病病程8~15(10.23±2.71)年;单纯糖尿病患者160例作为单纯糖尿病组,男84例,女76例,年龄45~73(61.09±8.15)岁;糖尿病病程5~12(9.56±2.52)年;另选取医院同期健康体检者160例为健康对照组,男88例,女72例,年龄42~76(61.04±8.31)岁。3组受试者性别、年龄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批准(20220219),受试者/家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 纳入标准:(1)年龄≥18岁;(2)符合《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)》^[9]中糖尿病肾病诊断标准;(3)符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[10]中相关诊断标准。排除标准:(1)肾血管狭窄、急性肾小球肾炎、狼疮性肾炎等原发性肾脏疾病患者;(2)合并发热、急性感染性疾病患者;(3)合并严重的心功能不全、肝功能受损者;(4)既往脑卒中病史及合并恶性肿瘤患者;(5)应用糖皮质

激素治疗患者; (6) 1 型糖尿病患者及慢性肾脏病 5 期或透析治疗终末期肾病患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 sestrin2 和 betatrophin 水平检测: 采集患者入院次日及健康体检者当日空腹静脉血 6 ml 3 000 r/min 离心 10 min 取血清, 保存于 -80°C 下待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中 sestrin2 和 betatrophin 水平。sestrin2 和 betatrophin ELISA 试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司, 所有操作严格按照试剂盒的使用说明进行。

1.3.2 肾功能检测: 检测血清尿素氮(BUN)、尿肌酐(Usr)、血清肌酐(SCr)及尿白蛋白水平, 并计算尿白蛋白肌酐比值(UACR, $\text{UACR} = \text{尿白蛋白} / \text{尿肌酐}$); 估算肾小球滤过率(eGFR) [$\text{eGFR} = 186 \times \text{血肌酐} (\mu\text{mol/L})^{-1.154} \times \text{年龄} (\text{岁})^{-0.203} (\text{女性} \times 0.742)$]。

1.3.3 脂代谢水平检测: 患者禁食 8~12 h, 于清晨肘静脉抽取外周静脉血 3~5 ml, 3 500 r/min 离心 10 min, 分离血清。采用全自动生化分析仪检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。

1.3.4 糖代谢水平检测: 患者禁食 8~12 h, 于清晨肘静脉抽取外周静脉血 3~5 ml, 3 500 r/min 离心 10 min, 分离血清。全自动生化分析仪检测空腹血糖(FPG)水平, 给予标准碳水化合物饮食后, 严格计时 2 h 再次采集静脉血, 离心处理并测定餐后 2 h 空腹血糖(2hPG), 糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平; 全自动化学发光免疫分析仪检测空腹胰岛素(FINS), 计算稳态模型-胰岛素抵抗指数($\text{HOMA-IR} = \text{FPG} \times \text{FINS} / 22.5$)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。计数资料以频数/构成比(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 3 组间比较行单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验; Pearson 相关性分析血清 sestrin2 和 betatrophin 水平与肾功能、糖脂代谢水平的关系; 采用受试者工作特征

(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 sestrin2 和 betatrophin 水平及两者联合检测对糖尿病肾病的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组受试者血清 sestrin2 和 betatrophin 水平比较 与健康对照组比较, 单纯糖尿病组患者血清中 sestrin2 水平明显降低, betatrophin 水平明显升高, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$); 与单纯糖尿病组比较, 糖尿病肾病组患者血清中 sestrin2 水平明显降低, betatrophin 水平明显升高, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 各组受试者血清 sestrin2 和 betatrophin 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of serum sestrin2 and Betatrophin levels among subjects in each group

组别	例数	sestrin2	betatrophin
健康对照组	160	3.07 ± 0.96	229.57 ± 31.69
单纯糖尿病组	160	1.89 ± 0.73^a	287.41 ± 42.85^a
糖尿病肾病组	162	0.74 ± 0.18^{ab}	356.34 ± 56.78^{ab}
F 值		442.593	320.115
P 值		<0.001	<0.001

注: 与健康对照组比较, $^a P < 0.01$; 与单纯糖尿病组比较, $^b P < 0.01$ 。

2.2 各组受试者肾功能比较 与健康对照组比较, 单纯糖尿病组患者 BUN、SCr、UACR 水平明显升高, eGFR 水平明显降低, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$); 与单纯糖尿病组比较, 糖尿病肾病组患者 BUN、SCr、UACR 水平明显升高, eGFR 水平明显降低, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 各组受试者糖脂代谢水平比较 与健康对照组比较, 单纯糖尿病组患者的 TG、TC、LDL-C、2 hPG、FPG、HOMA-IR、 HbA_{1c} 水平明显升高, HDL-C 水平明显降低, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$); 与单纯糖尿病组比较, 糖尿病肾病组患者的 TG、TC、LDL-C、2 hPG、FPG、HOMA-IR、 HbA_{1c} 水平明显升高, HDL-C 水平明显降低, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 2 各组受试者肾功能水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of renal function levels among groups of research subjects

组别	例数	BUN(mmol/L)	SCr($\mu\text{mol/L}$)	UACR(mg/g)	eGFR($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)
健康对照组	160	5.35 ± 0.52	61.89 ± 5.31	13.16 ± 4.73	121.83 ± 8.15
单纯糖尿病组	160	8.19 ± 1.22^a	80.42 ± 7.81^a	25.58 ± 5.95^a	99.46 ± 6.59^a
糖尿病肾病组	162	10.42 ± 1.27^{ab}	99.64 ± 8.72^{ab}	106.42 ± 38.54^{ab}	56.28 ± 5.37^{ab}
F 值		922.831	1 039.946	797.936	3 877.116
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与健康对照组比较, $^a P < 0.01$; 与单纯糖尿病组比较, $^b P < 0.01$ 。

2.4 糖尿病肾病患者血清 sestrin2 和 betatrophin 水平与肾功能、糖脂代谢水平的关系 Pearson 线性相关分析结果显示,血清中 sestrin2 水平与 BUN、SCr、UACR、TG、TC、LDL-C、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c} 呈负相关($P<0.01$) 与 eGFR、HDL-C 呈正相关($P<0.05$);血清中 betatrophin 水平与 BUN、SCr、UACR、TG、TC、LDL-C、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c} 呈正相关($P<0.01$ 或 0.05) 与 eGFR、HDL-C 呈负相关($P<0.05$) ,见表 4。

表 4 糖尿病肾病患者血清中 sestrin2 和 betatrophin 水平与肾功能、糖脂代谢水平的相关性分析

Tab.4 Correlation analysis of serum sestrin2 and betatrophin levels with renal function ,glucose ,and lipid metabolism levels in patients with diabetic nephropathy

项 目	sestrin2($\mu\text{g/L}$)		betatrophin($\mu\text{g/L}$)	
	r 值	P 值	r 值	P 值
BUN(mmol/L)	-0.519	<0.001	0.342	<0.001
SCr(mmol/L)	-0.375	<0.001	0.518	<0.001
UACR(mg/g)	-0.413	<0.001	0.325	<0.001
eGFR($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	0.271	0.006	-0.249	0.014
TG(mmol/L)	-0.503	<0.001	0.396	<0.001
TC(mmol/L)	-0.326	<0.001	0.413	<0.001
LDL-C(mmol/L)	-0.473	<0.001	0.571	<0.001
HDL-C(mmol/L)	0.264	0.011	-0.293	0.001
2 hPG(mmol/L)	-0.382	<0.001	0.376	<0.001
FPG(mmol/L)	-0.573	<0.001	0.372	<0.001
HOMA-IR	-0.462	<0.001	0.429	<0.001
HbA _{1c} (%)	-0.391	<0.001	0.407	<0.001

2.5 血清 sestrin2 和 betatrophin 水平对糖尿病肾病的诊断价值 ROC 曲线分析显示,血清 sestrin2、betatrophin 水平单独及二者联合检测糖尿病肾病的 AUC 值分别为 0. 839、0. 801、0. 913 ,sestrin2 和 betatrophin 水平联合检测糖尿病肾病的 AUC 值明显高于各指标单独检测($Z=3.517、4.073$, P 均 <0.001) ,见图 1 和表 5。

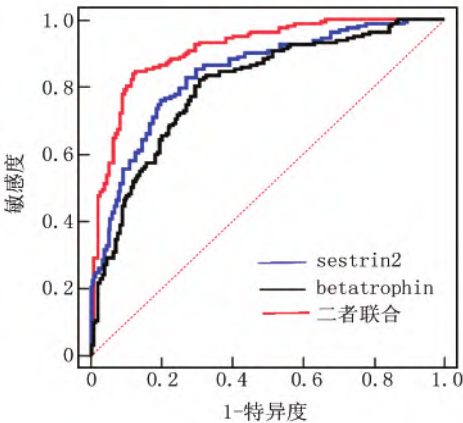


图 1 血清 sestrin2 和 betatrophin 水平诊断糖尿病肾病的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum sestrin2 and betatrophin levels for diagnosing diabetic nephropathy

3 讨 论

糖尿病肾病是糖尿病最为严重的并发症,该病的发病率逐年增加,预计到 2040 年全球糖尿病的发病人

表 3 各组受试者糖脂代谢水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of glucose and lipid metabolism levels among research subjects in each group

项 目	健康对照组($n=160$)	单纯糖尿病组($n=160$)	糖尿病肾病组($n=162$)	F 值	P 值
TG(mmol/L)	1.29 $\pm$ 0.21	1.89 $\pm$ 0.32 ^a	2.17 $\pm$ 0.52 ^{ab}	232.879	<0.001
TC(mmol/L)	3.97 $\pm$ 0.42	5.41 $\pm$ 0.89 ^a	6.08 $\pm$ 1.13 ^{ab}	248.903	<0.001
LDL-C(mmol/L)	1.98 $\pm$ 0.24	3.11 $\pm$ 0.46 ^a	3.52 $\pm$ 0.54 ^{ab}	545.426	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.31 $\pm$ 0.19	0.98 $\pm$ 0.23 ^a	0.78 $\pm$ 0.16 ^{ab}	301.994	<0.001
2 hPG(mmol/L)	8.11 $\pm$ 1.42	12.67 $\pm$ 1.04 ^a	14.98 $\pm$ 0.92 ^{ab}	1496.522	<0.001
FPG(mmol/L)	5.09 $\pm$ 0.54	7.49 $\pm$ 0.52 ^a	8.42 $\pm$ 0.79 ^{ab}	1196.947	<0.001
HOMA-IR	0.97 $\pm$ 0.45	3.98 $\pm$ 1.13 ^a	4.91 $\pm$ 1.28 ^{ab}	653.939	<0.001
HbA _{1c} (%)	4.52 $\pm$ 1.03	7.19 $\pm$ 1.08 ^a	8.15 $\pm$ 1.17 ^{ab}	473.882	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P<0.01$;与单纯糖尿病组比较,^b $P<0.01$ 。

表 5 血清 sestrin2 和 betatrophin 水平对糖尿病肾病的诊断价值分析

Tab.5 Analysis of the diagnostic value of serum sestrin2 and betatrophin levels for diabetic nephropathy

指 标	截断值	AUC 值	95%CI	P 值	敏感度	特异度	约登指数
sestrin2	1.01 $\mu\text{g/L}$	0.839	0.797~0.883	<0.001	0.852	0.705	0.557
betatrophin	303.78 $\mu\text{g/L}$	0.801	0.753~0.849	<0.001	0.833	0.736	0.569
联合检测		0.913	0.882~0.944	<0.001	0.932	0.614	0.546

数将达到 6.42 亿,我国将达到 1.48 亿^[11]。糖尿病肾病是由于长时间患糖尿病而导致的蛋白尿及肾小球滤过率进行性降低,仅次于各种肾小球肾炎^[12]。该病的主要病理改变为肾脏纤维化,主要典型特征为肾小球硬化等^[13]。病情的逐渐恶化与肾小球滤过功能逐渐受损相关,肾小球系膜区基质大量增多并不断积聚,肾小球血管病变和恶化导致肾小球硬化结节样改变^[14],进而出现高血压、水肿、蛋白尿等肾功能异常表现,最终导致肾功能衰竭。因此寻找能早期诊断糖尿病肾病的血清标志物对于改善该疾病的预后具有积极意义^[15]。

糖代谢紊乱是糖尿病发生的重要风险因素之一,肝脏调控糖脂代谢平衡和胰岛素抵抗,当发生胰岛素抵抗时,胰岛素抑制肝糖输出的作用受损,同时胰岛素促进骨骼肌、脂肪组织摄取葡萄糖的功能受到损伤^[16]。这种损伤会导致糖异生增强,从而引发血糖水平上升,循环系统中的游离脂肪酸也随之增加,进而加剧了脂代谢紊乱,形成恶性循环^[17]。血脂异常为糖尿病发病的一个危险因素,长期的高血糖状态会引发脂代谢紊乱,导致糖尿病患者出现脂代谢异常的现象^[18]。异常的脂质沉积会使肝脏、肾脏靶器官产生脂毒性,发生胰岛素抵抗、活性氧和内质网应激等,该过程不仅导致细胞损伤,还引发了细胞的死亡,进而加速了糖尿病肾病的发生和发展^[19]。本研究收集了所有受试者的肾功能及糖脂代谢指标,结果发现,与健康对照组比较,单纯糖尿病组患者的 BUN、SCr、UACR、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c}、TG、TC、LDL-C 水平明显升高,eGFR、HDL-C 水平明显降低($P<0.01$);与单纯糖尿病组比较,糖尿病肾病组患者的 BUN、SCr、UACR、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c}、TG、TC、LDL-C、水平明显升高,eGFR、HDL-C 水平明显降低($P<0.01$),说明了单纯糖尿病患者肾功能及糖脂代谢指标受到了影响,而且糖尿病肾病患者肾功能和糖脂代谢紊乱明显加重,符合糖尿病肾病发展的结果。

sestrin2 是一种高度保守的蛋白质,由炎症反应、氧化应激和 DNA 损伤所触发,它属于 sestrin 家族,该家族还包括 sestrin1 和 sestrin3。sestrin2 通过产生能量的代谢过程以及刺激 DNA 修复系统来维持细胞在应激状态下的完整性^[20]。ATP 缺乏和缺氧是诱导 sestrin2 表达的 2 个核心上游信号,细胞内 sestrin2 水平的降低可导致多种不良后果,如线粒体功能障碍、氧化损伤和胰岛素抵抗^[21]。此外,许多研究发现,sestrin2 还参与动脉粥样硬化及其他糖尿病慢性血管并发症。另外,sestrin2 还能抑制活性氧的生成^[22]。相关研究表明 2 型糖尿病患者血清 sestrin2 水平与冠

状动脉粥样硬化性心脏病相关,且 sestrin2 与其他指标联合检测对于 2 型糖尿病合并冠状动脉粥样硬化性心脏病具有较高的预测价值^[23]。也有研究表明 2 型糖尿病并发周围神经病变患者血清 Sirt1、sestrin2 水平下降,可能与氧化应激、炎症反应过度激活有关,有望成为预测 2 型糖尿病并发周围神经病变风险的分子标志物^[24]。本研究结果表明,与健康对照组比较,单纯糖尿病组患者血清中 sestrin2 水平明显降低,与 BUN、SCr、UACR、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c}、TG、TC、LDL-C 呈负相关,与 eGFR、HDL-C 呈正相关,且对糖尿病肾病具有一定诊断价值。说明 sestrin2 水平与肾功能及糖脂代谢指标相关,sestrin2 水平降低提示细胞应对代谢损伤的内在保护机制失效,使得肾脏更易受到攻击,最终加剧了肾脏的损伤。相关研究表明,糖尿病肾病患者血清中 sestrin2 mRNA 表达显著降低^[25],这与本研究结果一致。

betatrophin 是人类和啮齿动物脂质代谢的新型调节因子,在国内外多项研究中血管生成素蛋白家族成员被证实与糖尿病肾病相关,尤其是 betatrophin^[26]。相关研究表明,betatrophin 与机体脂质代谢具有很好的相关性,而胰岛素抵抗、 β 细胞功能缺陷和脂质代谢异常均是导致糖尿病发生和病情加重的重要因素^[27]。本研究结果发现,与健康对照组比较,单纯糖尿病组患者血清中 betatrophin 水平明显升高,与单纯糖尿病组比较,糖尿病肾病组患者血清中 betatrophin 水平明显升高,与 BUN、SCr、UACR、TG、TC、LDL-C、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c} 呈正相关,与 eGFR、HDL-C 呈负相关,对糖尿病肾病具有一定诊断价值。说明 betatrophin 水平与糖尿病并发症的严重程度相关,其持续升高可能直接参与或加剧了肾脏损伤的进程。相关研究表明,betatrophin 被认为在预测糖尿病并发症,特别是糖尿病肾脏病方面具有潜在价值^[28]。也有研究表明,betatrophin 与糖尿病肾病的严重程度呈正相关,可能参与了糖尿病肾病的发生、发展^[29]。本研究还发现,sestrin2 和 betatrophin 水平联合检测诊断糖尿病肾病的 AUC 值明显高于各指标单独检测,说明血清 sestrin2 和 betatrophin 水平可能成为辅助诊断糖尿病肾病的指标。

4 结 论

综上所述,糖尿病肾病患者血清 sestrin2 和 betatrophin 水平变化与肾功能降低及糖脂代谢紊乱相关,而且血清 sestrin2 和 betatrophin 水平联合诊断对糖尿病肾病具有一定的预测价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨晓芳: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 潘风军: 数据采集与整理, 统计学分析; 王琰: 论文修订; 史伟佳: 实施研究过程, 数据收集, 终审; 么丽颖: 进行文献调研与资料整理

参考文献

- [1] Sindhu D, Sharma GS, Kumbala D. Management of diabetic kidney disease: Where do we stand?: A narrative review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102 (13): e33366. DOI: 10.1097/MD.0000000000003366.
- [2] 王鼎鼎, 孙森鑫, 吴浩文, 等. 糖尿病肾病相关的生物标志物的可视化分析[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2025, 45(2): 143-147. DOI: 10.3760/cma.j.cn431460-20230711-00083.
- [3] Megrabi R. Hypomagnesemia in type II diabetes [J]. *Khalij-Libya Journal of Dental and Medical Research*, 2023, 18(11): 178-183. DOI: 10.47705/kjdmr.237216.
- [4] Tsuboi N. Susceptibility to diabetic nephropathy [J]. *Pediatric Nephrology*, 2024, 39(6): 436-441.
- [5] Emara AM, Bendary AS, Ahmed LM, et al. Evaluation of serum levels of sestrin 2 and betatrophin in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy [J]. *BMC Nephrology*, 2024, 25(1): 1-10. DOI: 10.1186/s12882-024-03663-2.
- [6] 王莉, 辛华, 赵玉德, 等. 基于 Sestrin2 探究大黄酸对糖尿病肾病大鼠肾纤维化的调控机制 [J]. *医学研究与战创伤救治*, 2025, 38(8): 814-820. DOI: 10.16571/j.cnki.2097-2768.2025.08.005.
- [7] Luo J, Min Y, Zhou L, et al. Jiangtang Tiaozhi Formula relieves HFD-induced obesity related type 2 diabetes by inhibiting the cGAS-STING pathway [J]. *Journal of Cellular & Molecular Medicine*, 2025, 29(22): 882-891. DOI: 10.1111/jcmm.70882.
- [8] Bulutarikan F, Ulas M, Badem BND. Investigation of the relationship between betatrophin and certain key enzymes involved in carbohydrate and lipid metabolism in insulin-resistant mice [J]. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 2023, 44(3): 311-320. DOI: 10.1515/hmbci-2022-0104.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(8): 23-29. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210706-00369.
- [10] 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]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4): 311-398. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210304-00142.
- [11] Yang M, Chen W, He L, et al. The role of mitokines in diabetic nephropathy [J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2025, 32(7): 1228-1235. DOI: 10.2174/0109298673255403230919061828.
- [12] Saafan FHH, Ahmed MAES, Assem AAA, et al. Urinary cadherin E a marker for early detection of diabetic nephropathy [J]. *Al-Azhar International Medical Journal*, 2024, 5(7): 1028-1033. DOI: 10.58675/2682-339x.2528.
- [13] Liu F, Xie Y. Precision medicine for focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Kidney Research and Clinical Practice*, 2024, 43(6): 709-709. DOI: 10.23876/j.krcp.23.227.
- [14] Juin SK, Ouseph R, Gondim DD, et al. Diabetic nephropathy and gaseous modulators [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(5): 1205-1213. DOI: 10.3390/antiox12051088.
- [15] 赵杰, 赵兴芬, 张恒盛, 胱抑素 C 联合 24 h 尿蛋白检测诊断糖尿病合并肾功能衰竭的临床效果 [J]. *糖尿病新世界*, 2024, 27(16): 50-52. DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2024.16.050.
- [16] Isakova DN, Kolomeichuk SN, Petrova YA, et al. Association of polymorphic variants of TCF7L2 and PPARG genes with metabolic markers in patients with early disorders of carbohydrate metabolism [J]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2024, 176(4): 481-485. DOI: 10.1007/s10517-024-06051-w.
- [17] Hackstein CP. Liver damage and immune responses [J]. *Zeitschrift Fur Gastroenterologie*, 2025, 63(1): 56-61. DOI: 10.1055/a-2365-3796.
- [18] Dwivedi S, Sikarwar MS. Diabetic nephropathy: Pathogenesis, mechanisms, and therapeutic strategies [J]. *Horm Metab Res*, 2025, 57(1): 7-17. DOI: 10.1055/a-2435-8264.
- [19] 朱艳妮, 符畅, 兰连果, 等. 内脏脂肪异常堆积在糖尿病并发症发生发展中的作用研究进展 [J]. *山东医药*, 2024, 64(14): 105-108. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2024.14.026.
- [20] Agouni A, Lee D, Eid A, et al. The protective role of Sestrin2 in high fat diet-induced nephropathy [J]. *University of the Future: Re-Imagining Research and Higher Education*, 2020, 53(19): 134-145. DOI: 10.29117/quarfe.2020.0134.
- [21] Shan XM, Lu C, Chen CW, et al. Tangshenning formula alleviates tubular injury in diabetic kidney disease via the Sestrin2/AMPK/PGC-1 α axis: Restoration of mitochondrial function and inhibition of ferroptosis [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2025, 33(21): 345-352. DOI: 10.1016/j.jep.2025.119579.
- [22] 刘泽众, 李彩霞, 刘晓光, 等. Sestrin2 通过调控 mTORC1 通路在骨性关节炎中的保护机制研究 [J]. *军事医学*, 2024, 48(8): 579-585. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2024.08.004.
- [23] 侯佳慧, 陈美娟, 赵新兰. 血清 Sestrin2 和 Nrg-4 在 2 型糖尿病合并冠心病患者中的表达及诊断价值分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2024, 16(10): 1257-1260. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2024.10.25.
- [24] 关晓燕, 王丽娟, 宁聪华, 等. 血清 Sirt1、Sestrin2 与 2 型糖尿病并发糖尿病周围神经病变患者的关系研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(18): 2192-2197. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.18.004.
- [25] Ala M. Sestrin2 signaling pathway regulates podocyte biology and protects against diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Res*, 2023, 56(17): 1514-1523. DOI: 10.1155/2023/8776878.
- [26] Emara AM, El Bendary AS, Ahmed LM, et al. Evaluation of serum levels of sestrin 2 and betatrophin in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy [J]. *BMC Nephrology*, 2024, 25(1): 1-10. DOI: 10.1186/s12882-024-03663-2.
- [27] Bulutarikan F, Ulas M, Badem BND. Investigation of the relationship between betatrophin and certain key enzymes involved in carbohydrate and lipid metabolism in insulin-resistant mice [J]. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 2023, 44(3): 311-320. DOI: 10.1515/hmbci-2022-0104.
- [28] Hao QA, Zheng HZ, Cao H. Down-regulation of betatrophin enhances insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus through activation of the GSK-3 β /PGC-1 α signaling pathway [J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(9): 1857-1868. DOI: 10.1007/s40618-020-01493-1.
- [29] 杨录波, 叶韬, 李丽敏, 等. HbA_{1c}、Betatrophin 对 2 型糖尿病肾脏疾病相关性及其诊断价值研究 [J]. *中国中西医结合肾脏病杂志*, 2024, 25(4): 319-322. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2024.04.011.

(收稿日期: 2026-04-30)