· 内分泌专栏 ·

外周血 CCN1 与 2 型糖尿病患者早期肾损伤的相关性研究

李　坤[1]，赵维丽[2]，张　培[2]，徐运强[1*]

（1.河北省石家庄市第二医院检验科，河北 石家庄 050051；2.河北省石家庄市第二医院糖尿病检测中心，河北 石家庄 050051）

［摘要］ **目的** 探讨外周血富含半胱氨酸蛋白 61（cysteine-rich protein 61，CCN1）与 2 型糖尿病患者早期肾损伤的相关性研究。**方法** 回顾性研究河北省石家庄市第二医院 2 型糖尿病患者 321 例，以尿液微量白蛋白排泄率（urinary albumin excretion rate，UAER）为金标准，将患者分成将 2 型糖尿病患者分成早期肾损伤组（$n=78$，20 μg/min≤UAER≤200 μg/min）、糖尿病肾病组（$n=28$，UAER＞200 μg/min）和正常组（$n=215$，UAER＜20 μg/min）。比较 3 组外周血 CCN1 表达，Pearson 法测定 UAER 与外周血 CCN1 的相关性，使用 ROC 曲线评估外周血 CCN1 对 2 型糖尿病早期肾损伤和糖尿病肾病的预测价值。单因素分析基线资料，多因素 Logistic 回归分析确定早期肾损伤或糖尿病肾病的影响因素。**结果** 糖尿病肾病组 CCN1 和 UAER 水平高于早期肾损伤组和正常组；早期肾损伤组的 CCN1 和 UAER 水平也高于正常组（$P<0.05$）；外周血 CCN1 与 UAER 呈正相关（$r=0.916$，$P<0.001$）。以外周血 CCN1 为检验变量，以是否发生早期肾损伤为状态标量，以敏感度为 Y 轴，以“1－特异度”为 X 轴绘制 ROC 曲线。ROC 结果显示，CCN1 诊断的临界值为 1.59 μg/L，其对应的敏感度为 85.85%，特异度为73.02%，AUC 为 0.871（95%*CI*：0.831～0.903）。以外周血 CCN1 为检验变量，以是否发生糖尿病肾病为状态标量，以敏感度为 Y 轴，以“1－特异度”为 X 轴绘制 ROC 曲线。ROC 结果显示，CCN1 诊断的临界值为 3.41 μg/L，其对应的敏感度为 71.43%，特异度为 73.72%，AUC 为 0.761（95%*CI*：0.707～0.813）。糖尿病肾病组、早期肾损伤组和正常组的病程、高血压、高血脂、收缩压、FPG、糖化血红蛋白（glycated hemoglobin，HbA_1c）、尿酸（uric acid，UA）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、三酰甘油（triglycerides，TG）和低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）等方面比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。Logistic 回归分析结果显示，病程（OR＝1.740，95%*CI*：1.180～2.565）、收缩压（OR＝1.943，95%*CI*：1.267～2.978）、高血脂（OR＝1.654，95%*CI*：1.310～2.088）、FPG（OR＝2.776，95%*CI*：1.260～6.116）、UA（OR＝2.228，95%*CI*：1.174～4.229）和 CCN1（OR＝3.744，95%*CI*：1.709～8.200）是 2 型糖尿病早期肾损伤发生的影响因素（$P<0.05$）。Logistic 回归分析结果显示，病程（OR＝1.752，95%*CI*：1.177～2.609）、收缩压（OR＝1.818，95%*CI*：1.034～3.198）、高血脂（OR＝1.680，95%*CI*：1.320～2.138）、FPG（OR＝2.389，95%*CI*：1.519～3.758）、UA（OR＝1.260，95%*CI*：1.038～1.530）和 CCN1（OR＝3.815，95%*CI*：1.636～8.897）是糖尿病肾病发生的影响因素（$P<0.05$）。**结论** 外周血 CCN1 与尿液微量白蛋白排泄率呈正相关，是早期肾损伤或糖尿病肾病的危险因素，并可应用于预测早期肾损伤或糖尿病肾病的发生，值得临床进一步研究并推广。

［关键词］ 糖尿病，2 型；富含半胱氨酸蛋白 61；肾损伤　doi：10.3969/j.issn.1007-3205.2024.09.011

［中图分类号］ R587.1　［文献标志码］ A　［文章编号］ 1007-3205（2024）09-1047-06

Correlation between peripheral blood CCN1 and early renal injury in patients with type 2 diabetes mellitus

LI Kun[1], ZHAO Wei-li[2], ZHANG Pei[2], XU Yun-qiang[1*]

(1.*Department of Laboratory, the Second Hospital of Shijiazhuang City, Hebei Province, Shijiazhuang* 050051, *China*; 2.*Diabetes Testing Center, the Second Hospital of Shijiazhuang City, Hebei Province, Shijiazhuang* 050051, *China*)

［收稿日期］2023－07－28

［基金项目］河北省医学科学研究课题计划（20221654）

［作者简介］李坤（1984－），男，河北满城人，河北省石家庄市第二医院主管检验师，医学学士，从事医学检验研究。

＊通信作者。E-mail：361460264@qq.com

[**Abstract**] **Objective** To explore the correlation between peripheral blood cysteine-rich protein 61 (CCN1) and early renal injury in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A retrospective study was conducted on 321 patients with T2DM in the Second Hospital of Shijiazhuang City. Using the urinary albumin excretion rate (UAER) as the gold standard, the patients were divided into three groups: early renal injury group ($n=78$, 20 μg/min≤UAER≤200 μg/min), diabetic nephropathy (DN) group ($n=28$, UAER>200 μg/min) and normal group ($n=215$, UAER<20 μg/min). The expression of CCN1 in peripheral blood of the three groups was compared. Pearson method was used to determine the correlation between UAER and CCN1 in peripheral blood, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of CCN1 in peripheral blood for early renal injury and DN in T2DM patients. Univariate analysis was used to analyze baseline data and multivariate logistic regression analysis was used to determine the influencing factors of early renal injury or DN. **Results** The levels of CCN1 and UAER in DN group were higher than those in early renal injury group and normal group, and the levels of CCN1 and UAER in the early renal injury group were also higher than those in the normal group ($P<0.05$). There was a positive correlation between peripheral blood CCN1 and UAER, and the difference was statistically significant ($r=0.916$, $P<0.001$). Using peripheral blood CCN1 as the test variable, the ROC curve was plotted with early renal injury as the state scalar, sensitivity as the Y-axis, and "1−specificity" as the X-axis. The ROC results showed that the critical value for CCN1 diagnosis was 1.59 μg/L, with a corresponding sensitivity of 85.85%, specificity of 73.02%, and AUC of 0.871 (95%*CI*: 0.831−0.903). Peripheral blood CCN1 was used as the test variable, with the occurrence of DN as the state scalar, sensitivity as the Y axis, and "1-specificity" as the X axis to draw the ROC curve. The ROC results showed that the critical value for CCN1 diagnosis was 3.41 μg/L, with a corresponding sensitivity of 71.43%, specificity of 73.72%, and AUC of 0.761 (95%*CI*: 0.707−0.813). There were significant differences in the course of disease, hypertension, hyperlipidemia, systolic blood pressure(SBP), fasting plasma glucose(FPG), HbA_1c, uric acid (UA), total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low-density lipoprotein (LDL)among the DN group, the early renal injury group and the normal group ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the course of disease (OR=1.740, 95%*CI*: 1.180−2.565), SBP (OR=1.943, 95%*CI*: 1.267−2.978), hyperlipidemia (OR=1.654, 95%*CI*: 1.310−2.088), FPG (OR=2.776, 95%*CI*: 1.260−6.116), UA (OR=2.228, 95%*CI*: 1.174−4.229) and CCN1 (OR=3.744, 95%*CI*: 1.709−8.200) were the influencing factors of early renal injury in T2DM patients ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the course of disease (OR=1.752, 95%*CI*: 1.177−2.609), SBP (OR=1.818, 95%*CI*: 1.034−3.198), hyperlipidemia (OR=1.680, 95%*CI*: 1.320−2.138), FPG (OR=2.389, 95%*CI*: 1.519−3.758), UA (OR=1.260, 95%*CI*: 1.038−1.530) and CCN1 (OR=3.815, 95%*CI*: 1.636−8.897) were the influencing factors of DN ($P<0.05$). **Conclusion** Peripheral blood CCN1 demonstrates a positive correlation with urinary albumin excretion rate, thereby serving as a risk factor for the onset of early-stage renal injury and DN. It can be used to predict the occurrence of early renal injury or DN, which is worthy of further clinical research and promotion.

[**Key words**] diabetes mellitus, type 2; cysteine-rich protein 61; renal injury

2型糖尿病是全球范围内的慢性代谢疾病，与胰岛素缺乏或胰岛功能障碍单独或共同作用有关，以血糖升高、蛋白质和脂肪代谢紊乱为主要特征，临床表现为多饮、多食及体重减轻等，若不及时控制血糖波动，将会造成微血管结构或功能损伤，甚至会出现肾病、肾衰竭等，威胁患者生命安全[1-3]。Zhang

等[4]研究显示，肾损伤具有发病隐匿、疾病进展慢等特点，早期肾损伤临床无显著变化，中晚期糖尿病肾病则会出现不可逆损害，延误病情，不利于预后，因而临床及早发现、诊断2型糖尿病早期肾损伤，对控制糖尿病并发症、改善患者生活质量等具有重要价值。传统肾功能指标，如肌酐、尿素氮、尿蛋白排泄率等，虽可提示肾功能损伤，但易受年龄、肌活动、饮食摄入及药物治疗等因素干扰[5]。富含半胱氨酸蛋白61(cysteine-rich protein 61，CCN1)作为细胞基质蛋白，可与细胞表面受体特异性结合而发挥黏附、迁移或侵袭等生物学功能[6]，Tang等[7]证实，CCN1在肾损伤患者中异常表达，但其具体应用于2型糖尿病早期肾损伤预测研究相对较少，现探讨外周血CCN1与2型糖尿病患者早期肾损伤的相关性，旨在为临床提供依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性研究选择2020年1月—2023年3月本院收治的2型糖尿病患者321例，以是否发生早期肾损伤将2型糖尿病患者分成早期肾损伤组[$n=78$，20 μg/min≤尿液微量白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate，UAER)≤200 μg/min]、糖尿病肾病组($n=28$，UAER>200 μg/min)和正常组($n=215$，UAER<20 μg/min)。早期肾损伤诊断标准：肾小球毛细血管基底增厚、系膜基质变宽，小动脉壁存在玻璃样变化；持续出现微量白蛋白尿，UAER为20～200 μg/min[8]。纳入标准：①诊断为2型糖尿病患者，空腹(至少8 h未进食)时血糖测量≥7.0 mmol/L；在任何时间点血糖测量≥11.1 mmol/L，伴有多尿、口渴、多饮、明显消瘦、乏力等糖尿病症状[9]；②年龄18～65岁，认知正常，学历小学以上，可正常沟通交流；③未见血液系统疾病或肿瘤疾病者；④可配合本研究基线资料等采集。排除标准：①并发心、肝等脏器官衰竭者；②并发原发性肾损伤者；③因药物所致的肾功能损伤；④缺乏完整的临床记录和检测数据；⑤长期服用激素或免疫抑制剂者；⑥合并先天性心脏病；⑦既往接受过肾脏手术者；⑧1型糖尿病等其他类型糖尿病者。

本研究经医院伦理委员会审核与批准。

1.2　方法

1.2.1　外周血CCN1　在患者入组后，采集空腹外周血，加入乙二胺四乙酸抗凝管中，酶联免疫吸附法ADC ELISA 600型号全自动酶标仪测定外周血CCN1，试剂盒购自上海佰畔生物科技有限公司，试剂盒均在效期内，设备经过验证并通过，测定3次，取平均值，RSD不得超过5%。

1.2.2　UAER　患者在入组后的清晨第1次排尿后，开始持续收集24 h所有尿液，收集到的尿液采用离心方式，参数为3 000 r/min、时间10 min，取上清液，在beckman AU5800仪器上进行检测，试剂盒购自广州科方生物技术有限公司，试剂盒均在效期内，设备经过验证并通过，采用免疫比浊法测定尿液白蛋白含量，将尿液微量白蛋白含量和尿液总量留取时间比较，计算UAER数值，测定3次，取平均值，RSD不得超过5%。

1.2.3　收集患者资料　收集2型糖尿病患者一般资料，如性别、年龄、病程、高血压、高血脂、收缩压、舒张压、吸烟史和饮酒史及血液学指标[空腹血糖(fasting blood glucose，FBG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin，HbA_1c)、尿酸(uric acid，UA)、总胆固醇(total cholesterol，TC)、三酰甘油(triglycerides，TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein，HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein，LDL)]。

1.3　统计学方法　应用SPSS 25.0统计软件分析数据。计数资料比较采用χ^2检验；计量资料比较采用单因素方差分析和SNK-q检验；相关性检验采用Pearson相关性分析；多因素分析行Logistic回归分析；ROC曲线行诊断效能。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　3组外周血CCN1和UAER比较　糖尿病肾病组CCN1和UAER水平高于早期肾损伤组和正常组；早期肾损伤组的CCN1和UAER水平也高于正常组，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表1。

2.2　相关性分析　外周血CCN1与UAER呈正相关，差异有统计学意义($r=0.916$，$P<0.001$)，见图1。

2.3　诊断效能　以外周血CCN1为检验变量，以是否发生早期肾损伤为状态标量，以敏感度为Y轴，以“1－特异度”为X轴绘制ROC曲线。ROC结果显示，CCN1诊断的临界值为1.59 μg/L，其对应的敏感度为85.85%，特异度为73.02%，AUC为0.871(95%CI：0.831～0.903)，见图2。以外周血CCN1为检验变量，以是否发生糖尿病肾病为状态标量，以敏感度为Y轴，以“1－特异度”为X轴绘制ROC曲线。ROC结果显示，CCN1诊断的临界值为3.41 μg/L，其对应的敏感度为71.43%，特异度为

73.72%，AUC为0.761(95%CI：0.707～0.813)，见图3。

2.4 基线资料单因素分析 糖尿病肾病组、早期肾损伤组和正常组的病程、高血压、高血脂、收缩压、FPG、HbA_1c、UA、TC、TG和LDL等方面比较差异有统计学意义($P<0.05$)，见表2。

表1 3组外周血CCN1和UAER水平比较

Table 1 Comparison of peripheral blood CCN1 and UAER among the three groups

($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CCN1(μg/L)	UAER(μg/min)
正常组	215	1.05±0.19	10.32±2.39
早期肾损伤组	78	2.98±0.22*	103.21±9.05*
糖尿病肾病组	28	3.87±0.34*#	265.32±15.23*#
F 值		389.083	543.001
P 值		<0.001	<0.001

*P值<0.05与正常组比较 #P值<0.05与早期肾损伤组比较(SNK-q检验)

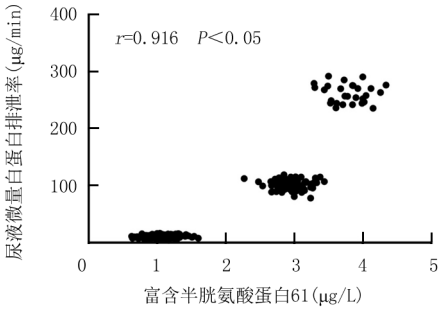


图1 外周血CCN1与UAER相关性

Figure 1 Correlation between CCN1 in peripheral blood and UAER

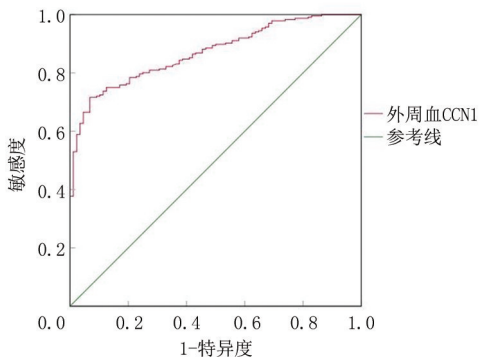


图2 外周血CCN1对2型糖尿病早期肾损伤诊断效能

Figure 2 Diagnostic efficacy of peripheral blood CCN1 for early renal injury in type 2 diabetes mellitus

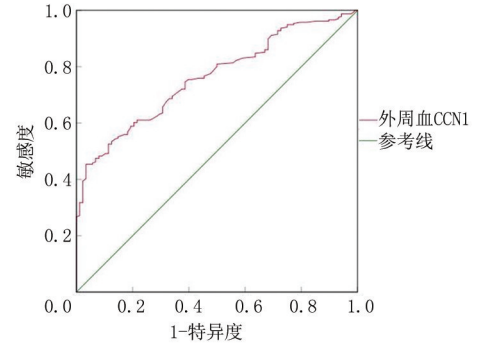


图3 外周血CCN1对2型糖尿病肾病诊断效能

Figure 3 Diagnostic efficacy of peripheral blood CCN1 for type 2 diabetic nephropathy

表2 3组基线资料单因素分析

Table 2 Univariate analysis of baseline data among the three groups

组别	例数	性别(例数)		年龄	病程	体重指数	高血压	高血脂	LDL	收缩压
		男性	女性	($\bar{x}\pm s$，岁)	($\bar{x}\pm s$，年)	($\bar{x}\pm s$)	(例数)	(例数)	($\bar{x}\pm s$，mmol/L)	($\bar{x}\pm s$，mmHg)
正常组	215	104	111	60.41±4.87	7.54±2.05	25.20±4.51	79	85	2.87±0.55	133.26±9.32
早期肾损伤组	78	38	40	60.22±5.02	13.02±3.33	26.13±4.02	29	31	2.98±0.61	130.82±10.34
糖尿病肾病组	28	15	13	59.01±4.32	16.02±4.02	25.98±3.55	18	20	3.36±0.54	142.98±10.20
χ^2/F 值		0.270		1.028	216.310	1.520	8.066	10.611	9.832	16.576
P 值		0.874		0.359	<0.001	0.220	0.018	0.005	<0.001	<0.001

组别	例数	舒张压	FPG	HbA_1c	UA	TC	TG	HDL
		($\bar{x}\pm s$，mmHg)	($\bar{x}\pm s$，mmol/L)	($\bar{x}\pm s$，%)	($\bar{x}\pm s$，μmol/L)	($\bar{x}\pm s$，mmol/L)	($\bar{x}\pm s$，mmol/L)	($\bar{x}\pm s$，mmol/L)
正常组	215	81.18±6.02	10.02±3.76	8.71±1.92	287.81±34.81	4.52±1.04	1.94±0.43	0.91±0.19
早期肾损伤组	78	80.70±5.53	11.34±4.01	9.22±1.87	291.23±40.55	4.75±0.91	2.21±0.36	0.89±0.15
糖尿病肾病组	28	79.65±6.71	11.87±3.00	9.54±1.91	332.81±32.01	5.51±1.15	2.29±0.40	0.93±0.20
χ^2/F 值		0.781	5.544	3.740	11.675	12.047	18.151	0.593
P 值		0.459	0.004	0.025	<0.001	<0.001	<0.001	0.553

1 mmHg=0.133 kPa

2.5 早期肾损伤Logistic回归分析 以病程(连续变量)、高血压(否=0，是=1)、高血脂(否=0，是=1)、收缩压(连续变量)、FPG(连续变量)、HbA_1c(连续变量)、UA(连续变量)、TC(连续变量)、TG(连续变量)、LDL(连续变量)、CCN1(连续变量)为自变量，以是否发生早期肾损伤(否=0，是=1)为因变

量，行 Logistic 回归分析，结果显示，病程（OR＝1.740，95%*CI*：1.180～2.565）、收缩压（OR＝1.943，95%*CI*：1.267～2.978）、高血脂（OR＝1.654，95%*CI*：1.310～2.088）、FPG（OR＝2.776，95%*CI*：1.260～6.116）、UA（OR＝2.228，95%*CI*：1.174～4.229）和 CCN1（OR＝3.744，95%*CI*：1.709～8.200）是 2 型糖尿病早期肾损伤发生的影响因素（$P<0.05$），见表 3。

表 3　早期肾损伤发生 Logistic 回归分析

Table 3　Logistic regression analysis of early renal injury

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	*P* 值	OR 值	95%*CI*
病程	0.554	0.198	7.829	0.005	1.740	1.180～2.565
收缩压	0.664	0.218	9.277	0.002	1.943	1.267～2.978
高血脂	0.503	0.119	17.867	<0.001	1.654	1.310～2.088
FPG	1.021	0.403	6.419	0.011	2.776	1.260～6.116
UA	0.801	0.327	6.000	0.014	2.228	1.174～4.229
CCN1	1.320	0.400	10.892	0.001	3.744	1.709～8.200
常数项	−0.502	0.187	7.206	—	—	—

2.6　糖尿病肾病 Logistic 回归分析　以病程（连续变量）、高血压（否＝0，是＝1）、高血脂（否＝0，是＝1）、收缩压（连续变量）、FPG（连续变量）、HbA_1c（连续变量）、UA（连续变量）、TC（连续变量）、TG（连续变量）、LDL（连续变量）、CCN1（连续变量）为自变量，以是否发生糖尿病肾病（否＝0，是＝1）因变量，行 Logistic 回归分析，结果显示，病程（OR＝1.752，95%*CI*：1.177～2.609）、收缩压（OR＝1.818，95%*CI*：1.034～3.198）、高血脂（OR＝1.680，95%*CI*：1.320～2.138）、FPG（OR＝2.389，95%*CI*：1.519～3.758）、UA（OR＝1.260，95%*CI*：1.038～1.530）和 CCN1（OR＝3.815，95%*CI*：1.636～8.897）是糖尿病肾病发生的影响因素（$P<0.05$），见表 4。

表 4　糖尿病肾病发生 Logistic 回归分析

Table 4　Logistic regression analysis of diabetic nephropathy

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	*P* 值	OR 值	95%*CI*
病程	0.561	0.203	7.637	0.006	1.752	1.177～2.609
收缩压	0.598	0.288	4.311	0.038	1.818	1.034～3.198
高血脂	0.519	0.123	17.804	<0.001	1.680	1.320～2.138
FPG	0.871	0.231	14.217	<0.001	2.389	1.519～3.758
UA	0.231	0.099	5.444	0.020	1.260	1.038～1.530
CCN1	1.339	0.432	9.607	0.002	3.815	1.636～8.897
常数项	−0.603	0.209	8.324	—	—	—

3　讨　论

糖尿病肾病是糖尿病最主要的微血管并发症，发病隐匿，若不及时诊断并及早干预，在蛋白尿后期，可进展成终末期肾病，与其他肾脏疾病相比，治疗难度更高，严重威胁生命安全[10]。病理研究[11-12]显示，长时间的高血糖波动可出现肾小球结构和功能异常、肾间质纤维化及血管损伤等病理表现。临床常规的肾损伤指标，如肾小球滤过率、血清肌酐或内生肌酐清除率等，可有效评估机体肾脏功能损伤程度，但方法繁琐、敏感度低及价格昂贵等会降低临床依从性，同时其易受年龄、药物、性别等影响[13]。目前临床以 UAER 为金标准，与尿肌酐标准化比值相比，具有稳定、方便及准确度高等优势，但随着临床的广泛应用，在运动、月经期或尿路感染等情况均可影响指标的特异度，因而临床寻找适宜的指标，对疾病的预测和诊断具有重要价值[14-15]。

临床实践[16-17]显示，糖尿病肾病的病变位置主要为肾小球，血液中长期基质含量过高形成的高滤过效应可使得肾小球基底膜受损，滤过膜孔径增加，增加尿液中白蛋白浓度，逐步进展成肾小球系膜结构增生，最终发展成终末期肾病。本研究结果显示，糖尿病肾病组的 CCN1 和 UAER 水平高于早期肾损伤组和正常组；早期肾损伤组 CCN1 和 UAER 水平高于正常组，且外周血 CCN1 与 UAER 呈正相关（$r=0.916$，$P<0.001$），提示 CCN1 与肾损伤的发生、发展有关，分析认为，CCN1 能够促进肾脏组织中的纤维化过程，其可刺激间质细胞和肾小管上皮细胞产生胶原和纤维连接蛋白，导致肾间质纤维化的发生，恶化肾小球肾病[18]。Li 等[19]研究表明，CCN1 参与调节炎症反应，通过与多种细胞因子和细胞表面受体的相互作用，促进炎症细胞的激活和炎症因子的产生，引发肾脏组织的炎症反应，进一步加剧肾损伤的程度。此外，CCN1 在肾脏细胞增殖

和凋亡的调控中发挥作用，在促进肾小管上皮细胞的增殖、抑制细胞凋亡等方面具有重要作用，对肾小管损伤和纤维化的进程[20]。使用 ROC 曲线评估 CCN1 对 2 型糖尿病早期肾损伤的预测价值显示，CCN1 诊断的临界值为 1.59 μg/L，其对应的敏感度为 85.85%，特异度为 73.02%，AUC 为 0.871(95% *CI*：0.831～0.903)，证实一定的预测价值。本研究不足之处在于样本量较少，仍需纳入多中心研究样本，增加研究时间，以验证肾损伤预测模型的准确性。

综上所述，外周血 CCN1 与尿液白蛋白排泄率呈正相关，是早期肾损伤或糖尿病肾病的危险因素，并可应用于预测早期肾损伤或糖尿病肾病的发生，值得临床进一步研究并推广。

[参考文献]

[1] Sanz-Cánovas J, López-Sampalo A, Cobos-Palacios L, et al. Management of type 2 diabetes mellitus in elderly patients with frailty and/or sarcopenia[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(14): 8677.

[2] Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2022, 18(9): 525-539.

[3] Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, et al. Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes[J]. J Hypertens, 2023, 41(2): 295-302.

[4] Zhang L, Wang Z, Zhang X, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with diabetic nephropathy[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(4): e0032422.

[5] Thapa K, Singh TG, Kaur A. Targeting ferroptosis in ischemia/reperfusion renal injury[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2022, 395(11): 1331-1341.

[6] Won JH, Choi JS, Jun JI. CCN1 interacts with integrins to regulate intestinal stem cell proliferation and differentiation[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 3117.

[7] Tang BL, Liu Y, Zhang JL, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition and inflammation by regulating CCN1[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 164: 114920.

[8] 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)：762-784.

[9] Long J, Yang Z, Wang L, et al. Metabolite biomarkers of type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Endocr Disord, 2020, 20(1): 174.

[10] Yang M, Chen W, He L, et al. Intermittent fasting-a healthy dietary pattern for diabetic nephropathy[J]. Nutrients, 2022, 14(19): 3995.

[11] Wang S, Zhang X, Wang Q, et al. Histone modification in podocyte injury of diabetic nephropathy[J]. J Mol Med (Berl), 2022, 100(10): 1373-1386.

[12] Wu K, Fei L, Wang X, et al. ZIP14 is involved in iron deposition and triggers ferroptosis in diabetic nephropathy[J]. Metallomics, 2022, 14(7): mfac034.

[13] Lei L, Bai Y, Fan Y, et al. Comprehensive diagnostics of diabetic nephropathy by transcriptome RNA sequencing.[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2022, 15: 3069-3080.

[14] An Z, Qin J, Bo W, et al. Prognostic value of serum interleukin-6, NF-κB plus MCP-1 assay in patients with diabetic nephropathy[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 4428484.

[15] Li Q, Wang X, Guo A, et al. The promising significance of liraglutide combined with dapagliflozin or empagliflozin in the prevention of early diabetic nephropathy[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(8): 5622-5629.

[16] Wal P, Tyagi S, Pal RS, et al. A strategic investigation on diabetic nephropathy; its conceptual model and clinical manifestations: a review[J]. Curr Diabetes Rev, 2023, 19(5): e260422204036.

[17] Nie P, Lou Y, Bai X, et al. Influence of zinc levels and Nrf2 expression in the clinical and pathological changes in patients with diabetic nephropathy[J]. Nutr Diabetes, 2022, 12(1): 37.

[18] Feng B, Xu G, Sun K, et al. Association of serum Cyr61 levels with peripheral arterial disease in subjects with type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 194.

[19] Li H, Li T, Wang H, et al. Diabetes promotes retinal vascular endothelial cell injury by inducing CCN1 expression[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 689318.

[20] Liu H, Zhao L, Zhang J, et al. Critical role of cysteine-rich protein 61 in mediating the activation of renal fibroblasts[J]. Front Physiol, 2019, 10: 464.

（本文编辑：何祯）