

糖尿病肾病患者血清 FGL1 表达水平与代谢及肾功能指标的相关性研究

周珂^{1a,2}, 苏嘉彧³, 张影³, 朱慧敏², 王璇³, 胡小超³, 朱琳^{1c}, 顾万建^{1b}, 刘史佳^{1a,2,3} (1. 南京中医药大学附属医院/江苏省中医院 a. 药学部; b. 检验科; c. 内分泌科, 南京 210029; 2. 中国药科大学中药学院, 南京 211199; 3. 南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210023)

摘要: 目的 探究糖尿病肾病 (DN) 和糖尿病 (DM) 患者血清纤维蛋白原样蛋白 1 (FGL1) 表达水平与代谢及肾功能指标的相关性及预后关系, 为临床诊治提供参考。方法 选取 2017 年 1 月~2023 年 4 月在江苏省中医院诊治的 30 例 DM 患者为 DM 组, 68 例 DN 患者为 DN 组和 36 例健康体检者为对照组, 并根据是否含有大量蛋白尿以及严重程度进一步将 DN 组分为 DN 早期 (DN-E) 组 ($n=38$) 和 DN 晚期 (DN-A) 组 ($n=30$)。收集受试者白蛋白 (ALB)、患者肾小球滤过率 (eGFR)、尿微量白蛋白/肌酐 (ACR) 等临床资料; 酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测血清 FGL1 水平; 相关性采用 Pearson 线性相关; 诊断价值分析采用受试者工作特征 (ROC) 曲线。结果 与对照组相比, DM 组患者的 ACR 和 FGL1 水平升高, eGFR 水平降低, 差异具有统计学意义 ($t=5.686, 4.336, -4.683$, 均 $P<0.05$); 与 DM 组相比, DN-E 组患者 ACR, FGL1 水平升高, eGFR 水平降低, 差异具有统计学意义 ($t=5.275, 3.454, -4.969$, 均 $P<0.05$)。与 DN-E 组相比, DN-A 组患者的 ACR 和 FGL1 水平升高, eGFR 水平降低, 差异具有统计学意义 ($t=7.881, 7.051, -5.596$, 均 $P<0.05$)。血清 FGL1 水平与 ALB 和 eGFR 呈负相关 ($r=-0.638, -0.574$, 均 $P<0.05$), 与 ACR 呈正相关 ($r=0.691, P<0.05$)。血清 FGL1 水平诊断 DN 患者的 AUC(95%CI), 特异度和敏感度分别为 0.947(0.908~0.987), 100% 和 82.4%。结论 DN 和 DM 患者血清 FGL1 水平呈高水平, 且其血清 FGL1 水平与 ALB, eGFR, ACR 等常见的诊断 DN 的代谢指标紧密相关, 可能具有一定的临床诊断价值。

关键词: 糖尿病肾病; 糖尿病; 血清纤维蛋白原样蛋白 1; 肾功能指标

中图分类号: R587.2; R446.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 04-127-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.04.022

Study on the Correlation between Serum FGL1 Expression Level and Metabolic and Renal Function Indexes in Patients with Diabetic Nephropathy

ZHOU Ke^{1a,2}, SU Jiayu³, ZHANG Ying³, ZHU Huimin², WANG Xuan³, HU Xiaochao³, ZHU Lin^{1c}, GU Wanjian^{1b}, LIU Shijia^{1a,2,3} (1a. Department of Pharmacy; 1b. Department of Inspection; 1c. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine / Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. School of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 211199, China; 3. the First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

Abstract: **Objective** To explore the correlation between the expression level of serum fibrinogen-like protein 1 (FGL1) and the indexes of metabolism and renal function in patients with diabetic nephropathy (DN) and diabetes mellitus (DM), and provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** From January 2017 to April 2023, 30 patients with DM and treated in Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine were selected as the DM group, 68 patients with DN were selected as the DN group, and 36 healthy subjects were selected as the control group. The DN group was further divided into the early DN (DN-E) group ($n=38$) and the late DN (DN-A) group ($n=30$) according to whether there was a large amount of proteinuria and the severity. Clinical data such as serum albumin (ALB), estimated glomerular filtration rate (eGFR) and albumin-to-creatinine ratio (ACR) were collected. Serum FGL1 level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson linear correlation was used for correlation, the diagnostic value was analyzed by ROC curve. **Results** Compared with the control group, the levels of ACR, FGL1 in patients with DM group increased, the levels of eGFR decreased, and the differences were

基金项目: 中国药学会医院药学专委会人才专项资助项目 (CPA-Z05-ZC-2023-003); 2023 年江苏省科技计划专项资金 (重点研发计划社会发展) (BE2023607); 2022 年度江苏省中医院科主任学术提升专项课题 (Y2022ZR13)。

作者简介: 周珂 (1999-), 男, 硕士研究生在读, 主要从事中药学专业, E-mail:zhouy0222@163.com。

通讯作者: 刘史佳 (1983-), 男, 研究员, 主要从事中药临床药理研究, E-mail:liushijia2011@163.com。

顾万建 (1982-), 男, 主任技师, 主要从事临床检验诊断学研究, E-mail:arrowsgu@163.com。

statistically significant ($t=5.686, 4.336, -4.683$, all $P < 0.05$). Compared with the DM group, the levels of ACR, FGL1 in patients with DN-E group was increased, and the level of eGFR was decreased, and the differences were statistically significant ($t=5.275, 3.454, -4.969$, all $P < 0.05$). Compared with the DN-E group, the levels of ACR, FGL1 in the DN-A group were increased, the levels of eGFR were decreased, and the differences were statistically significant ($t=7.881, 7.051, -5.596$, all $P < 0.05$). Serum FGL1 level was negatively correlated with ALB and eGFR ($r=-0.638, -0.547$, all $P < 0.05$), and positively correlated with ACR ($r=0.691, P < 0.05$). The AUC(95%CI), specificity and sensitivity of serum FGL1 level in the diagnosis of DN were 0.947 (0.908 ~ 0.987), 100% and 82.4%, respectively. **Conclusion** The level of serum FGL1 in DN and DM patients is high, and the level of serum FGL1 is closely related to the common metabolic indexes such as ALB, eGFR and ACR in the diagnosis of DN, which may have certain clinical diagnostic value.

Keywords: diabetic nephropathy; diabetes mellitus; fibrinogen-like protein 1; renal function index

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 最常见且最严重的慢性微血管并发症之一^[1], 其临床表现通常包括估算肾小球滤过率 (eGFR) 降低和尿蛋白水平升高^[2]。然而, DN 的发病机制和临床表现复杂多变, 导致其诊断困难^[3]。血清纤维蛋白原样蛋白 1 (fibrinogen-like protein 1, FGL1) 作为一种肝脏特异性的 68kDa 分子量蛋白, 主要由肝细胞分泌^[4-5]。近年来, FGL1 被揭示为 2 型糖尿病和肥胖症的非典型生物标志物, 它通过多种分子机制参与脂肪生成和胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 的调节^[6]。而且, FGL1 能通过 ERK1/2 依赖机制参与 IR 的发展^[7], 当 DM 患者发生 IR 时, FGL1 的表达会上调^[8], 在 DM 中发挥着一定的作用。然而, 血清 FGL1 在 DN 中的作用尚不明确, 基于此, 本研究对比分析了 DN, DM 以及 DN 不同分期患者的血清 FGL1 水平, 分析了其与代谢及肾功能指标的相关性, 并评估了其对于 DN, DM 的潜在诊断价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 1 月 ~ 2023 年 4 月在江苏省中医院诊治的经病理学检查和各项指标确诊的 30 例 DM 患者为 DM 组, 68 例 DN 患者为 DN 组和 36 例健康体检者为对照组, 并根据是否含有大量蛋白尿以及严重程度进一步将 DN 组分为 DN 早期 (early-stage DN, DN-E) 组 ($n=38$) 和 DN 晚期 (advanced-stage DN, DN-A) 组 ($n=30$)。纳入标准: 符合 DN 和 DM 的诊断标准, 经病理学检查确诊, 临床资料完整。排除标准: ①缺乏蛋白数据和临床指标信息; ②患有精神疾病先天认知障碍者; ③严重肝肾功能损伤; ④患有器官感染 (如肺部感染) 或其他急慢性炎症性疾病的患者。本研究经江苏省中医院伦理委员会批准 (伦理审批号: 2019NL-109-02)。

1.2 仪器与试剂 RT-3100 全自动洗板机 (深圳雷杜生命科学股份有限公司), thermo scientific MULTISKAN FC 酶标仪 (美国赛默飞世尔科技有限公司), FGL1 蛋白检测试剂盒 (江苏品升医学

科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集: 收集所有受试者白蛋白 (ALB)、血尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr)、血糖 (Glu)、尿酸 (UA)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 - 胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白 - 胆固醇 (LDL-C)、估算肾小球滤过率 (eGFR)、尿微量蛋白 / 肌酐比值 (ACR) 等资料。

1.3.2 FGL1 水平的检测: 采集对照组体检当日和研究组患者入院时清晨空腹静脉血, 3 000r/min 离心 10min 后, 上清于 -80°C 保存备用。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清样本中 FGL1 水平, 具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学分析 所有统计分析使用 SPSS26.0 软件进行。人体代谢、生化和肾功能指标以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 通过独立样本 t 检验分析 DM 组、DN 组与对照组之间以及 DN-E 组与 DN-A 组之间的代谢及肾功能指标的差异性。使用 Pearson 相关检验分析血清 FGL1 水平与其他代谢及肾功能指标之间的相关性。通过受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 FGL 水平对 DN, DM 患者的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 DM 组与对照组、DN-E 组与 DM 组、DN-E 组与 DN-A 组代谢、肾功能指标和血清 FGL1 水平对比 见表 1。结果显示 DM 组患者 ACR, 血清 FGL1 水平高于对照组, 而 eGFR 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$); DN-E 组患者 ACR, 血清 FGL1 水平高于 DM 组, 而 eGFR 水平低于 DM 组, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。DN-E 组患者 ACR, 血清 FGL1 水平高于 DN-E 组, 而 eGFR 水平低于 DN-E 组, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.2 血清 FGL1 水平与代谢及肾功能指标相关性分析 Pearson 相关性分析显示, 血清 FGL1 水平与 ALB, eGFR 呈显著负相关 ($r=-0.638, -0.574$, 均 $P < 0.001$), 与 BUN, Scr, UA, ACR 呈显著正相关 ($r=0.499, 0.397, 0.284$,

0.691, 均 $P < 0.001$); 与Glu, TC, TG, HDL-C, LDL-C相关性不显著($r=0.046, 0.019, -0.058, -0.156, 0.146$, 均 $P > 0.05$)。

表1 DM组、DN-E组、DN-A组及对照组代谢、肾功能指标及血清FGL1水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=36)	DM组 (n=30)	DN-E组 (n=38)	DN-A组 (n=30)	对照组 vs DM组		DN-E组 vs DM组		DN-E组 vs DN-A组	
					t	P	t	P	t	P
ALB (g/L)	46.56 ± 1.89	38.61 ± 2.30	42.08 ± 4.11	30.22 ± 4.03	-15.469	< 0.001	4.413	< 0.001	-11.923	< 0.001
BUN(mg/dL)	4.82 ± 1.05	6.72 ± 1.42	6.76 ± 2.39	12.50 ± 5.99	6.231	< 0.001	0.080	0.936	4.940	< 0.001
Scr(μmol/L)	74.69 ± 12.66	65.38 ± 14.45	84.76 ± 34.36	189.53 ± 148.40	-2.791	0.007	3.143	0.003	3.788	0.001
Glu(mmol/L)	5.14 ± 0.43	7.85 ± 3.37	8.48 ± 4.27	7.22 ± 3.10	4.380	< 0.001	0.666	0.508	-1.363	0.178
UA(mg/dL)	349.31 ± 69.28	312.96 ± 93.87	368.03 ± 106.70	416.84 ± 105.41	-1.807	0.075	2.227	0.029	1.883	0.064
HDL-C(mmol/L)	1.43 ± 0.24	1.20 ± 0.33	1.24 ± 0.22	1.19 ± 0.26	-3.283	0.002	0.568	0.573	-0.913	0.365
LDL-C(mmol/L)	2.67 ± 0.48	3.07 ± 0.93	2.49 ± 0.78	3.36 ± 1.95	2.131	0.039	-2.783	0.007	2.299	0.027
eGFR (ml/min/1.73cm ²)	113.96 ± 6.44	101.29 ± 13.60	79.49 ± 22.33	45.83 ± 27.26	-4.683	< 0.001	-4.969	< 0.001	-5.596	< 0.001
ACR (mg/g)	6.69 ± 1.74	13.40 ± 6.26	116.61 ± 102.02	2735.77 ± 1817.17	5.686	< 0.001	5.275	< 0.001	7.881	< 0.001
FGL1 (ng/ml)	25.80 ± 6.77	42.93 ± 20.74	68.92 ± 40.07	296.43 ± 173.11	4.336	< 0.001	3.454	0.001	7.051	< 0.001

2.3 血清FGL1水平对DM, DN, DN-A患者的诊断价值 见表2和图1。以对照组为阴性样本(n=36), 以DN患者(n=68)、DM患者(n=30)、

DN-A患者(n=30)为阳性样本绘制ROC曲线, 结果显示: 血清FGL1水平诊断DM, DN和DN-A的AUC具有良好的预测价值。

表2 血清FGL1水平对DN, DM, DN-A患者的诊断效能

组别	AUC (95%CI)	P值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	截断值
DM	0.769 (0.648 ~ 0.891)	< 0.001	73.3	77.8	0.511	29.866
DN	0.947 (0.908 ~ 0.987)	< 0.001	82.4	100	0.824	39.710
DN-A	1.000 (1.000 ~ 1.000)	< 0.001	100	100	1.000	56.327

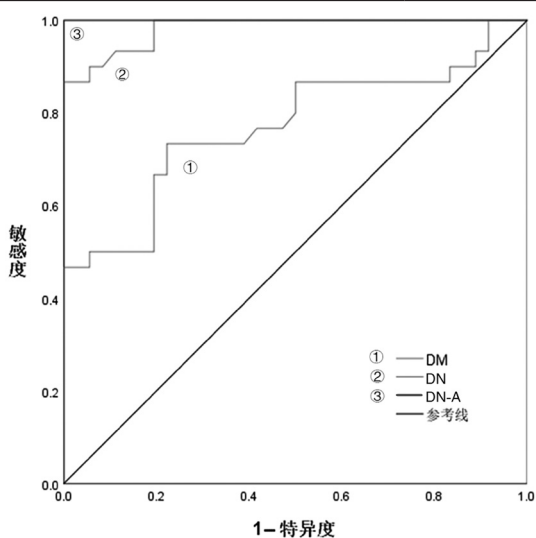


图1 血清FGL1水平诊断DN, DM和DN-A患者的ROC曲线

3 讨论

DM作为一种影响广泛的代谢性疾病, 长久以来都构成了全球性的健康威胁, 对人类健康和社会福祉构成了严峻挑战^[9]。在2021年, 我国20~79岁DM患者总数、未被诊断的DM患者数量以及因

DM导致的死亡人数均位居全球首位^[10]。因此, 研究DM前期与IR相关的标记物对于早期发现和治疗DM具有重要意义^[11]。KANG等^[12]研究发现, DM患者血浆FGL1水平显著高于对照组, 并且FGL1的升高与空腹血糖水平、IR以及DM的诊断独立相关。ABDELMOEMEN等^[13]的研究进一步探讨了FGL1在DM和非酒精性脂肪肝病(NAFLD)中的作用, 发现2型糖尿病患者和NAFLD患者血清中的FGL1水平均显著升高, 为FGL1可能促进肝脂积累提供了证据。我们的研究也发现DM患者的血清FGL1水平升高, 且与临床上常用的检测DM的指标表现出相同的趋势。提示FGL1在DM的发展过程中发挥着重要作用。而DN作为DM的主要并发症之一, 二者之间存在着紧密联系, 推测FGL1在DN发展过程中也发挥着一定作用。据此, 我们重点探究了FGL1在DN患者中的表达水平及与代谢及肾功能指标的相关性。

DN在我国发病率亦呈上升趋势, 已成为终末期肾脏病的第二位原因, 仅次于各种肾小球肾炎^[14]。由于其存在复杂的代谢紊乱, 一旦发展到终末期肾脏病, 往往比其他肾脏疾病的治疗更加棘手, 因此,

提前检测到其发病因素是预防 DN 的关键所在^[15]。多项研究均显示血清 FGL1 水平与 DN 的发生有着密不可分的关系。FGL1 不仅参与调节脂质代谢,还与一些炎症性疾病相关^[12],而炎症反应是 DN 发生发展的关键环节^[16]。其次, FGL1 可以通过调节胰岛素敏感性来影响肾脏对血糖的处理能力,进而影响 DN 的进展,还可以参与肾脏的炎症反应和氧化应激过程,通过调节相关细胞因子的表达和活性来影响疾病的严重程度^[17]。本研究发现 DN 患者的血清 FGL1 水平高于对照组,其表达水平与代谢及肾功能指标存在着一定的关联性。此外,我们还进一步评估了不同分期 DN 患者的血清 FGL1 水平。结果发现 DN-A 患者的血清 FGL1 水平也高于 DN-E 组,提示 FGL1 可能与 DN 的发生相关,对诊断 DN 患者有一定的临床参考价值。

综上所述,与对照组相比, DN 和 DM 患者血清 FGL1 水平高于对照组,且血清 FGL1 表达水平均与代谢及肾功能指标紧密相关。这些发现表明 FGL1 有望成为 DN 和 DM 的诊断指标。但是,本研究存在一定的局限性:①样本量偏小,研究存在误差。②血清 FGL1 水平与 DN 因果关系尚不明确等。

参考文献:

- [1] CHUNG E Y M, BADVE S V, HEERSPINK H J L, et al. Endothelin receptor antagonists in kidney protection for diabetic kidney disease and beyond?[J]. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 2023, 28(2): 97-108.
- [2] CHEN J H, LIU Q H, HE J H, et al. Immune responses in diabetic nephropathy: pathogenic mechanisms and therapeutic target[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 958790.
- [3] 褚为,王莉,谷永建.糖尿病肾病新型生物标记物应用价值的研究进展[J]. *中国卫生工程学*, 2024, 23(2): 277-279, 282.
CHU W, WANG L, GU Y J. Research progress on the application value of new biomarkers for diabetic kidney disease[J]. *Chinese Journal of Public Health Engineering*, 2024, 23(2): 277-279, 282.
- [4] QIAN W J, ZHAO M F, WANG R Y, et al. Fibrinogen-like protein 1 (FGL1): the next immune checkpoint target[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2021, 14(1): 147.
- [5] 刘尧,孙雪梅,刘静,等.食管鳞状细胞癌组织中 FGL1 的表达、肿瘤浸润淋巴细胞的分布及其意义[J]. *肿瘤防治研究*, 2022, 49(10): 1043-1047.
LIU Y, SUN X M, LIU J, et al. Expression of FGL1, distribution of tumor-infiltrating lymphocytes, and their clinical significance in esophageal squamous-cell carcinoma[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2022, 49(10): 1043-1047.
- [6] KUCUKOGLU O, SOWA J P, MAZZOLINI G D, et al. Hepatokines and adipokines in NASH-related hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Hepatology*, 2021, 74(2): 442-457.
- [7] ESFAHANI M, BARANCHI M, GOODARZI M T. The implication of hepatokines in metabolic syndrome[J]. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 2019, 13(4): 2477-2480.
- [8] ROHAM P H, SAVE S N, SHARMA S. Human islet amyloid polypeptide: a therapeutic target for the management of type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2022, 12(4): 556-569.
- [9] NEUENSCHWANDER M, BALLON A, WEBER K S, et al. Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies [J]. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 2019, 366(8206): 12368.
- [10] 张丽雯,阮梅花,刘加兰,等.糖尿病领域研发态势分析[J]. *遗传*, 2022, 44(10): 824-839.
ZHANG L W, RUAN M H, LIU J L, et al. Progress on research and development in diabetes mellitus[J]. *Hereditas*, 2022, 44(10): 824-839.
- [11] KHAN R M M, CHUA Z J Y, TAN J C, et al. From Pre-diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research[J]. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2019, 55(9): 546.
- [12] KANG L, LI H Y, OU H Y, et al. Role of placental fibrinogen-like protein 1 in gestational diabetes [J]. *Translational Research*, 2020, 218: 73-80.
- [13] ABDELMOEMEN G, KHODEIR S A, ZAKI A N, et al. Overexpression of hepassocin in diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease may facilitate increased hepatic lipid accumulation[J]. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, 2019, 19(2): 185-188.
- [14] 王宓,左力.糖尿病肾病诊治专家共识解读[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(9): 675-678.
WANG M, ZUO L. Explanation of expert consensus on diagnosis and treatment of diabetic kidney disease[J]. *Journal of Clinical Internal Medicine*, 2020, 37(9): 675-678.
- [15] RICCIARDI C A, GNUDI L. Kidney disease in diabetes: From mechanisms to clinical presentation and treatment strategies[J]. *Metabolism*, 2021, 124: 154890.
- [16] 宋江南,才蕊,张丹丹,等.糖尿病肾病患者血清 Maresin1 和 PPBP 水平表达与远期预后的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2024, 39(3): 164-169.
SONG J N, CAI R, ZHANG D D, et al. Correlation between the expression of serum maresin1 and PPBP levels and long term prognosis in patients with diabetes nephropathy[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2024, 39(3): 164-169.
- [17] MARUHASHI T, SUGIURA D, OKAZAKI I M, et al. Binding of LAG-3 to stable peptide-MHC class II limits T cell function and suppresses autoimmunity and anti-cancer immunity[J]. *Immunity*, 2022, 55(5): 912-924, e8.

收稿日期: 2024-05-24

修回日期: 2024-07-29