

血清sFRP-4水平及结缔组织生长因子与2型糖尿病肾病的关系研究进展

任瑶瑶¹, 任杰¹, 魏剑芬²

¹华北理工大学临床医学院, 河北 唐山

²华北理工大学附属医院内分泌科, 河北 唐山

收稿日期: 2023年10月11日; 录用日期: 2023年11月6日; 发布日期: 2023年11月10日

摘要

糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)作为糖尿病(diabetes mellitus, DM)最常见的慢性并发症之一, 是引起终末期肾脏疾病(end-stage renal disease, ESRD)的主要原因。伴随DKD患者数量的增长, 在很大程度上增加了ESRD的患病率。因此, 早期评估DM患者的肾脏功能以便及时发现并治疗, 减少DKD的患病率。本文将总结近几年关于DKD发生机制的最新进展与血清分泌型卷曲相关蛋白-4 (secreted frizzled-related protein 4, sFRP-4)及结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)作为检验指标与DKD的关系。

关键词

糖尿病肾脏疾病, 分泌型卷曲相关蛋白-4, 结缔组织生长因子

Progress of Research on the Relationship between Serum sFRP-4 Levels and Connective Tissue Growth Factor and Type 2 Diabetic Nephropathy

Yaoyao Ren¹, Jie Ren¹, Jianfen Wei²

¹School of Clinical Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

²Endocrine Department, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan Hebei

Received: Oct. 11th, 2023; accepted: Nov. 6th, 2023; published: Nov. 10th, 2023

文章引用: 任瑶瑶, 任杰, 魏剑芬. 血清 sFRP-4 水平及结缔组织生长因子与 2 型糖尿病肾病的关系研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17584-17590. DOI: 10.12677/acm.2023.13112464

Abstract

Diabetic kidney disease (DKD), as one of the most common chronic complications of diabetes mellitus (DM), is a major cause of end-stage renal disease (ESRD). The growth in the number of patients with DKD has been accompanied by a significant increase in the prevalence of ESRD. Therefore, early assessment of renal function in DM patients allows for timely detection and treatment to reduce the prevalence of DKD. In this paper, we will summarize the recent advances on the mechanism of DKD and the relationship between serum secreted frizzled-related protein 4 (sFRP-4) and connective tissue growth factor (CTGF) as tests and DKD.

Keywords

Diabetic Kidney Disease, Secreted Frizzled-Related Protein 4, Connective Tissue Growth Factor

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

随着社会的发展与经济的快速增长，人们的生活水平逐步提高，不健康的生活方式使代谢性疾病的患病率逐年增加。糖尿病是一种常见的代谢性疾病，以胰岛功能障碍导致血糖水平升高为特点，是世界上最常见和增长最快的疾病之一，预计到 2045 年将影响 6.93 亿成年人[1]。且有研究指出[2]，我国 18 岁及以上人群糖尿病患病率为 11.2%，以 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)为主。尽管有越来越多的证据支持预防肥胖和相关代谢紊乱可以大大降低糖尿病的患病率，但这一理念尚未转化为行动。大血管和微血管系统的血管并发症(心血管疾病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和神经病变)仍是糖尿病患者死亡率高的主要原因，这对发达国家和发展中国家带来了巨大的财政负担[3]。在我国，约 20%~40%的糖尿病患者合并 DKD [2]。随着 DM 患病率的逐年增加及人口老龄化的持续进展，DKD 的发病率也在增加，并且有 30%~40%的 T2DM 患者会发展为 T2DKD [4]。DKD 作为糖尿病常见的并发症之一，是引起 ESRD 的主要原因。全球约有 30%~50%的 ESRD 是由 DKD 进展而来[5]。而 ESRD 患者的 5 年生存率通常都低于 20% [6]。这不仅对我国居民的健康产生危害，也对我国社会和经济的发展产生极大影响，也成为全球关注的健康问题。而降血糖药物在 DKD 的早期阶段可以预防其发作和进展。面对这一重要问题，我们迫切需要新的检验指标，以便早期临床诊断肾损害，以及识别即将发展为 ESRD 的患者并及时对其进行临床干预。

2. DKD 的发病机制

2.1. 晚期糖基化终产物(Advanced Glycation End products, AGEs)

AGEs 是任何生物体内形成的有机分子，是从葡萄糖或其他代谢物与蛋白质、脂类和核酸在高糖状态下进行一系列非酶性生化反应中衍生出来的异质分子，它们被认为是糖基化过程的有机标志物，具有多种结构和功能特点[7]。AGEs 既可以通过外源性(食物源性)机制形成，也可以通过体内内源机制形成；不同的环境因素都可以诱发高 AGEs 的生成，包括高碳水化合物饮食、高热量饮食、烟草烟雾和久坐的不

良生活习惯等, 从而对细胞脂质和蛋白质造成损害[7] [8]。在高 AGEs 的情况下, 氧化应激会对细胞信号转导进行干扰, 尤其是胰岛素介导的代谢反应, 这也会导致细胞正常功能的显著改变[9]。同时, AGEs 通过促进氧化应激, 导致多种应激诱导转录因子的激活, 产生促炎和炎症介质, 如细胞因子和急性期蛋白[8]。由此维持体内 AGEs 的相对稳定状态就显得至关重要。AGEs 主要是通过修饰蛋白质的功能结构域来破坏蛋白质, 导致蛋白质失活或者功能障碍。有动物模型实验研究表明[10], 低分子量的 AGEs 可以在肾小球滤过, 然后被近端小管细胞重新吸收, 并在近端小管细胞进一步被降解或修饰, 最终在尿液中清除和排泄。在健康有机体的正常代谢过程中, AGEs 及其前体以较低的速率形成, 而在糖尿病患者中 AGEs 和前体明显增加, 过多的 AGEs 加重了肾小球滤过的负担。AGEs 的基质蛋白交叉链接导致肾小球和肾小动脉等部位的结构和功能发生改变, 促进肾小球硬化、动脉粥样硬化和基底膜增厚等病理改变。除此以外, 在高糖状态下能促进 AGEs 的产生, 引起 AGEs 在肾脏的积聚, 动物研究中已经明确 AGEs 和晚期糖基化终产物受体(RAGE)在 DKD 中的致病作用, 高浓度 AGEs 通过 RAGE 依赖性途径诱导肾小管上皮细胞 - 肌成纤维细胞转变, 从而导致肾小管间质纤维化[11] [12]。由此可见过量的 AGEs 积聚在肾小球中介导了肾脏的损伤。随着肾功能下降, 肾脏排泄 AGEs 的能力随之降低, 导致体内 AGEs 负担增加, DKD 正是如此。

2.2. 炎症反应

细胞和分子实验表明 DKD 是一种代谢紊乱引起的炎性疾病。糖尿病环境会触发炎症反应, 并激活受糖尿病影响的组织和器官中的氧化应激, 在持续高血糖的状态下, AGEs 和氧化脂蛋白增加, 导致免疫复合物沉积在肾脏中[13]。由此高血糖诱导的活性氧生成刺激大量炎性细胞的募集, 并产生与糖尿病肾病病理过程相关的炎性细胞因子、生长因子和转录因子。随着 DKD 的持续进展, 肾脏的易感性变得更加明显, 这导致肾脏中的中性粒细胞和巨噬细胞的浸润从而加重了肾脏炎症。这些免疫炎症反应会加速 DKD 患者的肾损伤和肾功能下降[14]。

2.3. 过度活跃的肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)

RAAS 最初被认为是血压、水和电解质稳态的主要调节器, 然而随着研究的深入, 有报道称 RAAS 系统在调节细胞生长和分化、细胞外基质(ECM)代谢和慢性病炎症中也有重要作用[15]。肾素对于保护肾脏的滤过功能很重要。然而血糖的高水平状态和大量的 AGEs 诱导肾素和血管紧张素原通过活性氧和肾脏特异性 G 蛋白偶联代谢受体 GPR91 在肾细胞中的表达[16] [17]。在肾小球中, 血管紧张素 II 增加肾小球内压并引起肾小球基底膜通透性的改变, 促进蛋白尿的增加[18]。在肾脏内, 醛固酮作为一种激素, 刺激钠离子和水的重新吸收, 并将钾离子释放到尿液中排泄。因此醛固酮促进水和钠的潴留, 增加血容量, 最终导致血压升高。许多患者表现出醛固酮水平升高, 这可能伴随着持续的肾损伤[19]。在 Gurley S B 的研究中[20], 通过动物模型和随机临床试验证实了 RAAS 抑制对延缓 DKD 进展有疗效。也有研究表明[21], 醛固酮通过调节基因表达和其他机制, 促进巨噬细胞浸润并导致肾纤维化。血管紧张素 II 和转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)也均参与肾组织纤维化的过程, 包括肾小管的萎缩和功能障碍。综上, 通过阻断 RAAS 可以改善血糖的控制, 减缓了疾病的进展。

2.4. 遗传因素

越来越多的证据表明, 与 DKD 发病机制相关的基因不仅受经典细胞信号通路的调控, 还受染色质组蛋白修饰、DNA 甲基化和非编码 RNA 等表观遗传机制的调控[22]。其中 DNA 的甲基化不仅参与肾脏的炎症反应, 也在受损肾脏纤维化的过程中发生作用。DKD 患者的表观遗传改变也与临床表型表现有关。

在 Maghbooli 等人的研究, 通过比较患有糖尿病和有或无蛋白尿的受试者, 发现蛋白尿患者外周血单核细胞中的整体 DNA 甲基化水平要比无蛋白尿患者的整体 DNA 甲基化水平显著升高。这一发现表明 DNA 高甲基化是糖尿病患者蛋白尿的独立危险因素[23]。

3. sFRP-4 与 DKD

分泌型卷曲相关蛋白-4 (sFRP-4)属于 sFRP 蛋白家族, 是家族中最大的成员。sFRP 包含三个结构单元: 一个氨基末端信号肽、一个富含半胱氨酸的螺旋结构域(CRD)和一个羧基末端内联结构域(NTR)。sFRP-4 与家族中其他成员非常不同, 因为它包含了一个含有大量半胱氨酸的结构域, sFRP-4 蛋白含有 346 个氨基酸, 预测分子量约为 39.9 kDa[14], 实际重量为 50~55 kDa, 该结构域与卷曲蛋白质的假定 Wnt 结合位点同源[24] [25]。sFRP-4 从细胞内分泌到细胞外基质中, 并与质膜结合。sFRP-4 可以通过直接与 Wnt 结合来调节 Wnt 信号通路, 从而阻止 Wnt 与其受体结合, 抑制典型的 Wnt 信号通路。sFRP-4 在多种细胞的分化、血管形成、肿瘤细胞的增殖与凋亡等方面发挥调控作用。

近年来对于 DKD 的发病机制的研究一直在推进, 其中包括上述的 AGEs、氧化应激反应、炎症反应、过度活跃的 RAAS 和遗传等因素。sFRP-4 作为 Wnt 信号通路调节剂的蛋白家族成员, 也是最近发现的一种炎症细胞因子。sFRP-4 含有一个 G 蛋白偶联受体, 作为 Wnt 信号通路的调节剂[26]。其中一些 Wnt 通路成分与脂质和葡萄糖代谢相关, 因此在糖代谢紊乱的发病机制中可能发挥作用。在 BALDNE S 等人的研究中[27], 证实了 Wnt 信号通路介导了糖尿病肾病的发病过程, 并且抑制 Wnt 信号通路可能是糖尿病肾病的潜在治疗靶点。后来, 人们在研究 sFRP-4 与肥胖和 2 型糖尿病的关系中发现[28], sFRP-4 在脂肪组织中导致脂肪因子的生成增加, 随之胰腺发生氧化应激反应, 其中因为胰腺 β 细胞中抗氧化酶含量低, 导致含有胰岛素颗粒的胞吐失败, 导致 β 细胞衰竭, 最终导致 T2DM 的发生。其次促炎症细胞因子有可能通过抑制胰岛素的信号转导而导致骨骼肌、脂肪组织和肝脏中发生胰岛素抵抗。由此得出结论 sFRP-4 是 T2DM 患者 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗的新标志物。sFRP-4 通过降低 Ca^{2+} 通道的胰岛素表达并抑制胰岛素的分泌, 导致胰岛素分泌减少、糖耐量减低, 从而导致碳水化合物代谢降低, sFRP-4 在 2 型糖尿病中过度表达, 血液中 sFRP-4 水平升高的人在将来几年患糖尿病的可能性是正常人的五倍。因此, 我们通过将 sFRP-4 抑制到一定水平, 可以适当提高胰岛素分泌, 从而控制 2 型糖尿病的发生发展[29]。后来, 在人们进一步的研究中证实[30], sFRP-4 通过 Wnt 信号通路影响第一时相胰岛素分泌, 使胰岛 β 细胞功能受损, 导致胰岛素分泌减少, 并且参与糖尿病肾脏疾病的发生和发展; 同时研究发现 sFRP-4 的水平与糖尿病肾病病情严重程度呈正相关性。血清 sFRP4 水平升高介导了糖尿病患者的肾损伤过程。

4. 结缔组织生长因子与 DKD

结缔组织生长因子(CTGF)是一种在血管壁中表达的基质细胞蛋白, 它富含半胱氨酸, 含有 349 个氨基酸, 表观分子量为 36~38 kDa [31]。CTGF 同时作为 CCN 家族的成员, 也被称为 CCN2, 是转化生长因子- β 信号转导的介质, 调节多种细胞功能, 其中包括在细胞增殖、凋亡、细胞间粘附、离子转运、细胞外基质生成、生长停滞、多种细胞类型的迁移、趋化性和运动性等多种细胞机制中发挥关键作用[32]。CTGF 在妊娠中期胚胎的各种组织中表达, 在血管组织和成熟软骨细胞中表达水平最高。CTGF 可以同时与几个因子及其四个域相互作用。CTGF 对不同类型细胞和组织的不同生物作用取决于微环境的差异[33]。CTGF 与骨、软骨的生长、血管生成有关, 并与许多生物反应调节剂有关[34] [35]。随着人们对 CTGF 研究的进展, 人们发现 CTGF 的表达与多种疾病有关, 包括关节炎、心血管疾病、视网膜病以及多种恶性肿瘤, 其中也包含糖尿病肾病[36] [37] [38] [39] [40]。

DKD 的基本病理特征包括细胞外系膜基质蛋白的合成增多, 肾小球基底膜增厚, 从而引起肾小球硬

化,并伴有肾小球静水压增高,最终导致微量白蛋白尿;除了肾小球硬化外,肾小管间质纤维化也与DKD的病理变化密切相关[41]。DKD与其他肾脏疾病类似,肾功能的进行性丧失与肾间质纤维化的进展相关。肾组织纤维化贯穿了整个DKD病程并最终演变成终末期肾病。有研究发现,在糖尿病肾病进展中,生长因子和细胞因子如转化生长因子- β (TGF- β)、生长激素、胰岛素样生长因子(IGF)和血管内皮细胞生长因子(VEGF)起重要作用[42]。其中的TGF- β 被认为是目前糖尿病肾病中导致肾小球硬化作用最大的细胞因子。

CTGF作为TGF- β 刺激基质蛋白表达的关键介质,在糖尿病肾病的发病过程中也有重要作用。在肾脏中,CTGF在正常情况下低水平表达,其表达受肾纤维化的上调。此外有体外实验证实,在高糖状态下,CTGF在肾脏细胞中表达增加;并且AGEs也能诱导CTGF在肾脏细胞中的生成。关于CTGF在糖尿病疾病的发展中的作用已有报道,CTGF在肾小球和肾小管间质中的表达均增加。尿CTGF升高是由于局部生成增加和肾小管功能障碍导致的重吸收减少,并与蛋白尿和GFR相关。因此,尿CTGF也可能是糖尿病肾病的合适标志物[43]。

5. 小结

DKD的发病机制是多因素的,这些诱导细胞内信号通路的激活、氧化应激、表观遗传学等变化,导致肾脏炎症和纤维化。尽管许多研究表明CTGF与糖尿病肾病导致的肾小管间质纤维化之间存在关联,在Roestenberg等人进一步的研究下[44],血浆CTGF可作为糖尿病肾病临床标志物,尿CTGF也可能是糖尿病肾病的合适标志物。同时研究表明sFRP-4与糖尿病的发生及肾功能的降低也有一定的相关性。但要以sFRP-4及CTGF作为临床早期诊断及干预糖尿病肾病提供检验指标仍需进一步的临床病例对照实验证实,未来需要更深层次的研究进一步明确sFRP-4、CTGF与T2DKD的关系。

参考文献

- [1] Cho, N.H., Shaw, J.E., Karuranga, S., *et al.* (2018) IDF Diabetes Atlas: Global Estimates of Diabetes Prevalence for 2017 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **138**, 271-281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
- [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] Morrish, N.J., Wang, S.L., Stevens, L.K., Fuller, J.H. and Keen, H. (2001) Mortality and Causes of Death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*, **44**, Article No. S14. <https://doi.org/10.1007/PL00002934>
- [4] 莫梓沂, 刘畅, 薛世圆, 等. 糖尿病肾病发病机制及治疗的研究进展[J]. 局解手术学杂志, 2021, 30(12): 1093-1098.
- [5] Ruiz-Ortega, M., Rodrigues-Diez, R.R., Lavozy, C. and Rayego-Mateos, S. (2020) Special Issue "Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention and Treatment". *The Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 813. <https://doi.org/10.3390/jcm9030813>
- [6] Natesan, V. and Kim, S.J. (2021) Diabetic Nephropathy—A Review of Risk Factors, Progression, Mechanism, and Dietary Management. *Biomolecules & Therapeutics*, **29**, 365-372. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2020.204>
- [7] Semba, R.D., Nicklett, E.J. and Ferrucci, L. (2010) Does Accumulation of Advanced Glycation End Products Contribute to the Aging Phenotype? *The Journals of Gerontology: Series A*, **65A**, 963-975. <https://doi.org/10.1093/gerona/gdq074>
- [8] Uribarri, J., Cai, W., Peppas, M., *et al.* (2007) Circulating Glycotoxins and Dietary Advanced Glycation Endproducts: Two Links to Inflammatory Response, Oxidative Stress, and Aging. *The Journals of Gerontology: Series A*, **62**, 427-433. <https://doi.org/10.1093/gerona/62.4.427>
- [9] Ottum, M.S. and Mistry, A.M. (2015) Advanced Glycation End-Products: Modifiable Environmental Factors Profoundly Mediate Insulin Resistance. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **57**, 1-12. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.15-3>
- [10] Vlassara, H. and Uribarri, J. (2014) Advanced Glycation End Products (AGE) and Diabetes: Cause, Effect, or Both?

- Current Diabetes Reports*, **14**, Article No. 453. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0453-1>
- [11] Miyata, T., Ueda, Y., Horie, K., *et al.* (1998) Renal Catabolism of Advanced Glycation End Products: The Fate of Pentosidine. *Kidney International*, **53**, 416-422. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00756.x>
- [12] Rabbani, N. and Thornalley, P.J. (2018) Advanced Glycation End Products in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **93**, 803-813. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.034>
- [13] Flyvbjerg, A. (2017) The Role of the Complement System in Diabetic Nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 311-318. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.31>
- [14] Sugahara, M., Pak, W.L.W., Tanaka, T., Tang, S.C.W. and Nangaku, M. (2021) Update on Diagnosis, Pathophysiology, and Management of Diabetic Kidney Disease. *Nephrology*, **26**, 491-500. <https://doi.org/10.1111/nep.13860>
- [15] Patel, D.M., Bose, M. and Cooper, M.E. (2020) Glucose and Blood Pressure-Dependent Pathways—The Progression of Diabetic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 2218. <https://doi.org/10.3390/ijms21062218>
- [16] Giacchetti, G., Sechi, L.A., Rilli, S. and Carey, R.M. (2005) The Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Glucose Metabolism and Diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **16**, 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2005.02.003>
- [17] Toma, I., Kang, J.J., Sipos, A., *et al.* (2008) Succinate Receptor GPR91 Provides a Direct Link between High Glucose Levels and Renin Release in Murine and Rabbit Kidney. *Journal of Clinical Investigation*, **118**, 2526-2534. <https://doi.org/10.1172/JCI33293>
- [18] Patel, D.M., Cravedi, P. and Remuzzi, G. (2010) The RAAS in the Pathogenesis and Treatment of Diabetic Nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*, **6**, 319-330. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.58>
- [19] Briet, M. and Schiffrin, E.L. (2011) The Role of Aldosterone in the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*, **13**, 163-172. <https://doi.org/10.1007/s11906-011-0182-2>
- [20] Gurley, S.B. and Coffman, T.M. (2007) The Renin-Angiotensin System and Diabetic Nephropathy. *Seminars in Nephrology*, **27**, 144-152. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2007.01.009>
- [21] Ritz, E. and Tomaschitz, A. (2009) Aldosterone, a Vasculotoxic Agent—Novel Functions for an Old Hormone. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **24**, 2302-2305. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp206>
- [22] Kato, M. and Natarajan, R. (2019) Epigenetics and Epigenomics in Diabetic Kidney Disease and Metabolic Memory. *Nature Reviews Nephrology*, **15**, 327-345. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0135-6>
- [23] Maghbooli, Z., Larijani, B., Emamgholipour, S., *et al.* (2014) Aberrant DNA Methylation Patterns in Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, **13**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-13-69>
- [24] Agostino, M., Pohl, S. and Dharmarajan, A. (2017) Structure-Based Prediction of Wnt Binding Affinities for Frizzled-Type Cysteine-Rich Domains. *Journal of Biological Chemistry*, **292**, 11218-11229. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.786269>
- [25] Jones, S.E. and Jomary, C. (2002) Secreted Frizzled-Related Proteins: Searching for Relationships and Patterns. *BioEssays*, **24**, 811-820. <https://doi.org/10.1002/bies.10136>
- [26] Taneera, J., Lang, S., Sharma, A., *et al.* (2012) A Systems Genetics Approach Identifies Genes and Pathways for Type 2 Diabetes in Human Islets. *Cell Metabolism*, **16**, 122-134. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.06.006>
- [27] Baldane, S., Ipekci, S.H., Ekin, A., *et al.* (2018) Evaluation of Fractalkine (FKN) and Secreted Frizzled-Related Protein 4 (SFRP-4) Serum Levels in Patients with Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Bratislava Medical Journal*, **119**, 112-115. <https://doi.org/10.4149/BLL.2018.021>
- [28] Bukhari, S.A., Yasmin, A., Zahoor, M.A., *et al.* (2019) Secreted Frizzled-Related Protein 4 and Its Implication in Obesity and Type-2 Diabetes. *IUBMB Life*, **71**, 1701-1710. <https://doi.org/10.1002/iub.2123>
- [29] Mahdi, T., Hänzelmann, S., Salehi, A., *et al.* (2012) Secreted Frizzled-Related Protein 4 Reduces Insulin Secretion and Is Overexpressed in Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, **16**, 625-633. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.10.009>
- [30] 廖欢, 罗敏虹, 张伟勇, 等. 血清分泌型卷曲相关蛋白 4 与糖尿病肾病的关系分析[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(13): 43-44.
- [31] Holbourn, K.P., Acharya, K.R. and Perbal, B. (2008) The CCN Family of Proteins: Structure-Function Relationships. *Trends in Biochemical Sciences*, **33**, 461-473. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2008.07.006>
- [32] Chen, C.C. and Lau, L.F. (2009) Functions and Mechanisms of Action of CCN Matricellular Proteins. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **41**, 771-783. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.07.025>
- [33] Toda, N., Mukoyama, M., Yanagita, M. and Yokoi, H. (2018) CTGF in Kidney Fibrosis and Glomerulonephritis. *Inflammation and Regeneration*, **38**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s41232-018-0070-0>
- [34] Lau, L.F. and Lam, S.C. (1999) The CCN Family of Angiogenic Regulators: The Integrin Connection. *Experimental*

- Cell Research*, **248**, 44-57. <https://doi.org/10.1006/excr.1999.4456>
- [35] Chen, P.C., Cheng, H.C., Yang, S.F., *et al.* (2014) The CCN Family Proteins: Modulators of Bone Development and Novel Targets in Bone-Associated Tumors. *BioMed Research International*, **2014**, Article ID: 437096. <https://doi.org/10.1155/2014/437096>
- [36] Pan, L.H., Beppu, T., Kurose, A., *et al.* (2002) Neoplastic Cells and Proliferating Endothelial Cells Express Connective Tissue Growth Factor (CTGF) in Glioblastoma. *Neurological Research*, **24**, 677-683. <https://doi.org/10.1179/016164102101200573>
- [37] Koliopanos, A., Friess, H., di Mola, F.F., *et al.* (2002) Connective Tissue Growth Factor Gene Expression Alters Tumor Progression in Esophageal Cancer. *World Journal of Surgery*, **26**, 420-427. <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0242-x>
- [38] Wenger, C., Ellenrieder, V., Alber, B., *et al.* (1999) Expression and Differential Regulation of Connective Tissue Growth Factor in Pancreatic Cancer Cells. *Oncogene*, **18**, 1073-1080. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202395>
- [39] Shakunaga, T., Ozaki, T., Ohara, N., *et al.* (2000) Expression of Connective Tissue Growth Factor in Cartilaginous tumors. *Cancer*, **89**, 1466-1473. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20001001\)89:7<1466::AID-CNCR8>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20001001)89:7<1466::AID-CNCR8>3.0.CO;2-G)
- [40] Ellina, O., Chatzigeorgiou, A., Kouyanou, S., *et al.* (2012) Extracellular Matrix-Associated (GAGs, CTGF), Angiogenic (VEGF) and Inflammatory Factors (MCP-1, CD40, IFN- γ) in Type 1 Diabetes Mellitus Nephropathy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **50**, 167-174. <https://doi.org/10.1515/cclm.2011.881>
- [41] Steffes, M.W., Osterby, R., Chavers, B., *et al.* (1989) Mesangial Expansion as a Central Mechanism for Loss of Kidney Function in Diabetic Patients. *Diabetes*, **38**, 1077-1081.
- [42] Mason, R.M. and Wahab, N.A. (2003) Extracellular Matrix Metabolism in Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **14**, 1358-1373. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000065640.77499.D7>
- [43] Ito, Y., Aten, J., Bende, J.R., *et al.* (1998) Expression of Connective Tissue Growth Factor in Human Renal Fibrosis. *Kidney International*, **53**, 853-861. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.1998.00820.x>
- [44] Roestenberg, P., van Nieuwenhoven, F.A., Wieten, L., *et al.* (2004) Connective Tissue Growth Factor Is Increased in Plasma of Type 1 Diabetic Patients with Nephropathy. *Diabetes Care*, **27**, 1164-1170. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1164>