



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.07.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.07.014

· 论著 ·

2 型糖尿病肾脏疾病患者血清 Metrn1 和天冬酰胺内肽酶水平变化及其影响因素分析

禹远航 李娜 乔普丹 张圆圆 李苗 常文龙 李宝新

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病肾脏疾病(DKD)患者血清 Metrn1 和天冬酰胺内肽酶(AEP)水平的变化及其影响因素分析。**方法** 选取 2 型糖尿病(T2DM)患者 138 例及同期健康人群 43 例(NC 组)作为研究对象,根据尿白蛋白与肌酐比值(UACR)将 T2DM 患者分为正常白蛋白尿组(NP 组)46 例、微量白蛋白尿组(MP1 组)50 例和大量白蛋白尿组(MP2 组)42 例。比较各组受试者一般临床资料和实验室检查结果。采用 *spearman* 相关分析评估 Metrn1 及 AEP 与各指标之间的相关性;采用多元线性回归分析评估二者的独立影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估二者对 DKD 的诊断价值。**结果** NP 组及 MP1 组 BMI、SBP、FPG、HbA1c、AEP 水平均高于 NC 组, Metrn1 水平均低于 NP 组;MP1 组和 MP2 组 TP 水平均低于 NC 组和 NP 组;MP1 组 Alb 水平低于 NP 组;MP2 组 BMI、SBP、BUN、SCr、UA、AEP 水平均高于其余 3 组, Alb、eGFR、Metrn1 均低于其余 3 组, FPG 高于 NC 组, HbA1c 均高于 NC 组和 NP 组, UALB 高于 NP 组, UACR 及 UTP 均高于 MP1 组和 MP2 组($P < 0.05$)。Spearman 相关性分析显示,血清 Metrn1 蛋白与 T2DM 病程、BMI、SBP、TG、BUN、SCr、UA、UTP、FPG、HbA1c、UALB、UACR 及 AEP 均呈负相关,与 eGFR 呈正相关($P < 0.05$)。血清 AEP 与 T2DM 病程、BMI、SBP、TG、BUN、SCr、UA、UTP、FPG、HbA1c、FCP、HOMA-IR、UALB 及 UACR 呈正相关,与 Alb、eGFR 及血清 Metrn1 呈负相关($P < 0.05$)。多元线性回归分析结果显示, AEP 和 SCr 均是 DKD 患者血清 Metrn1 的独立影响因素;UACR、BMI、BUN 及 Metrn1 均是 DKD 患者血清 AEP 的独立影响因素(P 均 < 0.05)。ROC 曲线分析显示血清 Metrn1 及 AEP 的曲线下面积值分别为 0.832、0.994。**结论** 当进入到大量蛋白尿期, DKD 患者血清 Metrn1 水平显著降低, AEP 水平显著升高,两者互为影响因素,可能有助于辅助判断 DKD 的严重程度及临床治疗方案。

【关键词】 2 型糖尿病; 糖尿病肾脏疾病; Metrn1; 天冬酰胺内肽酶

【中图分类号】 R587.2

【文献标识码】 A

近年来,我国成人 2 型糖尿病(T2DM)患病率已升至 11.2%,约 20%~40% 患者并发糖尿病肾脏疾病(DKD)^[1]。DKD 患者进入大量蛋白尿期后,可迅速进展至终末期肾病(ESRD),ESRD 患者通常靠透析维持生存,生存质量差,因此早期判断 DKD 的严重程度具有重要意义。研究证实炎症免疫反应、氧化应激及胰岛素抵抗(IR)在 DKD 发展过程中起重要作用^[2]。Metrn1 是一种新型脂肪因子,可通过不同途径减轻炎症免疫反应及 IR,参与 T2DM 疾病的进程^[3,4]。天冬酰胺内肽酶(AEP)作为溶酶体半胱氨酸蛋白酶,在哺乳动物肾脏中高水平表达,亦可参与炎症、免疫等多种病理过程^[5]。二者均可通过多种代谢途径参与炎症

免疫反应,进而影响 T2DM 进展,但目前尚未检索到二者在 DKD 患者血清中变化的相关研究。本文旨在探讨 DKD 患者尿蛋白发展不同阶段时血清 Metrn1 及 AEP 水平的变化及其影响因素分析,为进一步判断 DKD 的严重程度及防治提供新思路。

对象与方法

1. 对象:纳入 2019 年 10 月~2021 年 1 月于我院内分泌科住院治疗的 T2DM 患者 138 例作为研究对象,其中男 73 例、女 65 例,年龄 38~69 岁,平均年龄(57.88 ± 7.31)岁。纳入患者均符合 1999 年 WHO 发布的 T2DM 诊断标准^[6]。排除标准:(1)1 型糖尿病及特殊类型糖尿病;(2)糖尿病急性并发症;(3)严重高血压病;(4)泌尿系统感染等其他肾脏疾病;(5)近期使用肾毒性或肾脏保护药物;(6)血液系统或自身免疫系统疾病、恶性肿瘤及创伤病史。根据 WHO 推荐

基金项目:保定市科技计划自筹经费项目(2041ZF262)

作者单位:071000 河北省保定市第一中心医院内分泌二科

通讯作者:李宝新, E-mail: lbxbdyzx@163.com

的 DKD 分期标准^[7]将所有患者分为 NP 组[尿白蛋白与肌酐比值(UACR) <30 mg/g, 46 例]、MP1 组(30 mg/g ≤ UACR <300 mg/g, 50 例)及 MP2 组(UACR ≥300 mg/g, 42 例)。另随机选取我院同期体检健康人群 43 例作为 NC 组, 其中男 22 例、女 21 例, 年龄 49 ~ 69 岁, 平均年龄(57.88 ± 6.32)岁。本研究经我院伦理委员会审核批准, 所有受试者均知情同意。

2. 方法: 收集所有受试者一般临床资料和实验室检查结果, 包括性别、年龄、T2DM 病程、BMI、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、尿酸(UA)、ALT、AST、总蛋白(TP)、白蛋白(Alb)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、空腹 C 肽(FCP)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、尿白蛋白(UALB)、24 h 尿蛋白(UTP)、UACR、估算的肾小球滤过率(eGFR)及血清 MetrnI、AEP 蛋白水平。血清 MetrnI、AEP 蛋白水平用酶联免疫吸附(ELISA)法测定。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 25.0 软件进行统计分

析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用 *one-way ANOVA* 检验; 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 多组间比较采用 *U* 检验。计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 *spearman* 相关分析评估 MetrnI 及 AEP 与其他指标的相关性。采用多元线性回归分析评估 DKD 患者血清 MetrnI 及 AEP 水平的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 DKD 患者血清 MetrnI 及 AEP 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.4 组受试者一般临床资料与实验室检查结果比较: NP 组及 MP1 组 BMI、SBP、FPG、HbA1c、AEP 水平均高于 NC 组, MetrnI 水平均低于 NP 组; MP1 组和 MP2 组 TP 水平均低于 NC 组和 NP 组; MP1 组 Alb 水平低于 NP 组; MP2 组 BMI、SBP、BUN、SCr、UA、AEP 水平均高于其余 3 组, Alb、eGFR、MetrnI 均低于其余

表 1 4 组受试者一般临床资料与实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	T2DM 病程 (年)	BMI (kg/m ²)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	ALT (U/L)
NC 组	43	22/21	57.88 ± 6.32	—	23.82 ± 2.63	125.00 ± 12.73	80.19 ± 9.75	20.74 ± 9.35
NP 组	46	23/23	58.09 ± 7.15	10.48 ± 5.87	25.29 ± 2.94 ^a	132.09 ± 15.11 ^a	79.20 ± 9.57	20.82 ± 8.97
MP1 组	50	26/24	57.94 ± 6.99	10.14 ± 4.83	26.01 ± 3.39 ^a	132.28 ± 14.48 ^a	79.34 ± 9.61	20.59 ± 8.92
MP2 组	42	24/18	57.60 ± 7.99	13.48 ± 5.34 ^{bc}	27.64 ± 3.53 ^{abc}	141.71 ± 17.75 ^{abc}	80.86 ± 9.72	22.07 ± 10.63
$\chi^2/F/U$ 值		0.514	0.036	5.190	10.898	8.772	0.286	0.225
<i>P</i> 值		0.916	0.991	0.007	<0.001	<0.001	0.835	0.835

组别	例数	AST (U/L)	TP (g/L)	Alb (g/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	BUN[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	SCr[μmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]
NC 组	43	20.88 ± 5.30	69.02 ± 6.79	41.50 ± 4.79	4.56 ± 0.81	1.38 ± 0.85	5.17(4.38, 6.46)	60.50(55.50, 72.90)
NP 组	46	19.65 ± 5.79	68.89 ± 5.76	42.37 ± 3.42	4.49 ± 1.04	1.55 ± 0.80	5.62(4.66, 6.63)	58.30(53.38, 69.23)
MP1 组	50	19.85 ± 4.85	65.08 ± 5.63 ^{ab}	40.60 ± 3.34 ^b	4.70 ± 1.03	1.74 ± 0.82	5.42(4.38, 6.53)	61.15(49.86, 70.25)
MP2 组	42	19.80 ± 7.62	65.20 ± 7.67 ^{ab}	38.27 ± 5.73 ^{abc}	4.64 ± 1.21	1.75 ± 0.98	6.32(5.48, 9.52) ^{abc}	82.25(70.05, 100.35) ^{abc}
$\chi^2/F/U$ 值		0.396	5.286	7.048	0.374	1.902	22.217	33.073
<i>P</i> 值		0.756	0.002	<0.001	0.772	0.131	<0.001	<0.001

组别	例数	UA[μmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	eGFR[ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹ , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	FCP (ng/ml)	FINS (mU/L)
NC 组	43	69.22 ± 26.27	97.92(92.22, 105.99)	5.25 ± 0.68	4.69 ± 0.64	—	—
NP 组	46	282.00 ± 82.48	99.96(93.02, 105.75)	8.49 ± 2.80 ^a	8.11 ± 1.53 ^a	1.93 ± 1.00	9.75 ± 6.85
MP1 组	50	296.26 ± 67.02	100.46(92.43, 107.14)	8.34 ± 2.33 ^a	8.69 ± 1.77 ^a	2.13 ± 1.25	10.81 ± 5.77
MP2 组	42	363.27 ± 89.34 ^{abc}	78.78(63.97, 97.66) ^{abc}	9.17 ± 3.48 ^a	8.80 ± 1.85 ^{ab}	2.36 ± 1.04	11.19 ± 6.50
$\chi^2/F/U$ 值		8.513	21.944	20.555	70.291	1.713	0.611
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.184	0.544

组别	例数	HOMA-IR	MetrnI(ng/ml)	AEP(ng/ml)	UALB/(μg/ml)	UACR/(mg/g)	UTP/(mg/24 h)
NC 组	43	—	4.85 ± 1.01	3.37 ± 1.46	—	—	—
NP 组	46	3.84 ± 3.47	3.94 ± 0.78 ^a	7.12 ± 1.06 ^a	75.60(61.50, 98.30)	3.99(2.97, 7.65)	8.18(3.89, 13.91)
MP1 组	50	4.00 ± 2.41	3.78 ± 0.82 ^a	7.46 ± 1.21 ^a	178.04(98.18, 271.67)	35.27(24.68, 67.21)	66.80(45.95, 96.33)
MP2 组	42	4.62 ± 3.52	2.68 ± 0.65 ^{abc}	10.47 ± 1.14 ^{abc}	1 124.28(644.76, 2851.95) ^b	379.48(189.50, 863.80) ^{bc}	734.89(425.90, 1732.62) ^{bc}
$\chi^2/F/U$ 值		0.745	49.425	239.646	76.198	103.759	121.554
<i>P</i> 值		0.477	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.184

注: 与 NC 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 NP 组比较, ^b $P < 0.05$; 与 MP1 组比较, ^c $P < 0.05$

3 组, FPG 高于 NC 组, HbA1c 均高于 NC 组和 NP 组, UALB 高于 NP 组, UACR 及 UTP 均高于 MP1 和 MP2 组($P < 0.05$)。4 组间其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. Metrn1 及 AEP 与其他指标的相关性分析: Spearman 相关分析结果显示, 血清 Metrn1 蛋白与 T2DM 病程、BMI、SBP、TG、BUN、SCr、UA、UTP、FPG、HbA1c、UALB、UACR 及 AEP 均呈负相关, 与 eGFR 呈正相关($P < 0.05$)。血清 AEP 与 T2DM 病程、BMI、SBP、TG、BUN、SCr、UA、UTP、FPG、HbA1c、FCP、HOMA-IR、UALB、UACR 均呈正相关, 与 Alb、eGFR 及血清 Metrn1 均呈负相关($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 血清 Metrn1 和 AEP 与各指标间 spearman 相关分析结果

指标	Metrn1		AEP	
	r 值	P 值	r 值	P 值
T2DM 病程	-0.467	<0.001	0.627	<0.001
BMI	-0.273	<0.001	0.380	<0.001
SBP	-0.203	0.006	0.299	<0.001
Alb	0.074	0.319	-0.149	0.045
TG	-0.198	0.007	0.162	0.030
BUN	-0.227	0.002	0.279	<0.001
SCr	-0.322	<0.001	0.166	0.026
UA	-0.183	0.014	0.222	0.003
eGFR	0.173	0.020	-0.254	0.001
UTP	-0.572	<0.001	0.509	<0.001
FPG	-0.330	<0.001	0.471	<0.001
HbA1c	-0.398	<0.001	0.596	<0.001
FCP	-0.072	0.400	0.210	0.013
HOMA-IR	-0.105	0.222	0.170	0.046
UALB	-0.473	<0.001	0.586	<0.001
UACR	-0.498	<0.001	0.664	<0.001
Metrn1	-	-	-0.511	<0.001
AEP	-0.511	<0.001	-	-

3. DKD 患者血清 Metrn1 及 AEP 水平的影响因素分析: 多元线性回归分析结果显示, AEP 和 SCr 均是 DKD 患者血清 Metrn1 的独立影响因素; UACR、BMI、BUN 及 Metrn1 均是 DKD 患者血清 AEP 的独立影响因素(P 均 < 0.05)。见表 3。

表 3 影响血清 Metrn1 及 AEP 水平的多元线性回归分析结果

因变量	自变量	S.E.	S _x	β' 值	t 值	P 值	95% CI
Metrn1	AEP	-0.115	0.043	-0.229	-2.647	0.009	-0.201 ~ -0.029
	SCr	-0.007	0.003	-0.206	-2.383	0.019	-0.012 ~ -0.001
	UACR	<0.001	<0.001	0.294	3.605	<0.001	0 ~ 0.001
AEP	BMI	0.147	0.038	0.269	3.812	<0.001	0.071 ~ 0.223
	BUN	0.166	0.056	0.243	2.967	0.004	0.055 ~ 0.277
	Metrn1	-0.308	0.143	-0.154	-2.148	0.034	-0.592 ~ -0.024

4. 血清 Metrn1 和 AEP 对 DKD 的诊断效能: ROC 曲线分析结果显示, 血清 Metrn1 诊断 DKD 的曲线下面

积(AUC)为 0.832(95% CI 0.766 ~ 0.897), 最佳截断值为 4.4 ng/ml, 敏感度和特异度分别为 69.8% 和 19.6%。血清 AEP 诊断 DKD 的 AUC 为 0.994(95% CI 0.988 ~ 1.000), 最佳截断值为 5.46 ng/ml, 敏感度和特异度分别为 97.7% 和 3.6%。见图 1。

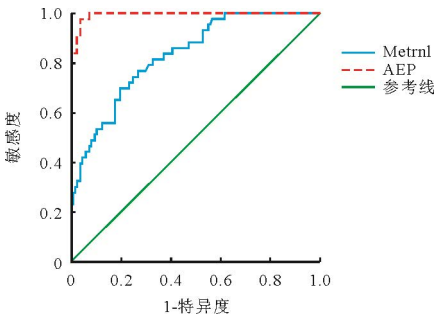


图 1 血清 Metrn1 和 AEP 诊断 DKD 的 ROC 曲线

讨 论

DKD 是 T2DM 患者长期发展后血管内皮损伤的并发症^[8]。当 DKD 发展至 ESRD 时, 患者需进行昂贵的治疗, 同时生活质量严重降低。UALB 和 eGFR 是临床用于检测 DKD 的常用指标, 其异常时大多数患者已处于肾病终末期, 故对于早期发现及判断 DKD 严重程度具有局限性^[9]。因此寻找早期提示 DKD 严重程度的标志物对患者预后及临床干预具有重大意义。本研究探讨了 Metrn1 和 AEP 在不同 UACR 患者及健康人群血清中的水平变化, 并研究二者与多种因素的相关性, 旨在为早期 DKD 患者寻找敏感血清学标志物, 进而为 DKD 早期发现、评估严重程度及诊治提供更多理论参考依据。

Metrn1 是一种新发现的脂肪因子, 可由剧烈运动后的骨骼肌产生, 或在冷暴露后由白色脂肪细胞分泌^[10-11]。研究发现, Metrn1 水平的增加可改善糖脂代谢水平、减轻 IR、促进抗炎细胞因子相关基因表达^[12-13]。其还可通过激活 WNT/β-连环蛋白(β-catenin)通路抑制 β 细胞凋亡、促进其增殖, 进而延缓 T2DM 的发生发展^[14]。本研究结果显示 DKD 患者血清 Metrn1 水平较正常人群显著降低, 结合上述研究结果我们推测血清 Metrn1 水平下降导致体内 IR 加剧、β 细胞凋亡、胰岛功能减低及体内炎症因子水平增高, 进而加剧 T2DM 疾病进程。不同研究中发现, Metrn1 通过改善炎症反应可能对大血管病变具有保护作用^[15], 炎症免疫反应与糖尿病的微血管病变也密切相关^[16]。而 Metrn1 在 T2DM 患者微血管病变中的变化尚不明确, 本研究中血清 Metrn1 水平随着 DKD 进展而减低, 由此提示 Metrn1 与 DKD 具有相关性。当进入大量蛋白尿期, 血清 Metrn1

水平显著降低,故考虑能否在血清 Metrn1 水平未显著降低时对 DKD 进行积极预防,以延缓病情进展。通过 *spearman* 相关分析发现 Metrn1 与 T2DM 病程、BMI、SBP、TG、BUN、SCr、UA、UTP、FPG、HbA1c、UALB、UACR 及 AEP 均呈负相关,与 eGFR 呈正相关,且进一步行多元线性回归分析发现,AEP、SCr 是 Metrn1 的独立影响因素,结果提示 Metrn1 水平与血压、血糖密切相关,然后我们猜想是否可通过改善血压、控制血糖等及早对肾脏进行保护性治疗,以期达到预防 DKD 的目的,因其他监测指标对肾病早期诊断有一定的局限性,所以我们考虑今后可联合相关指标监测弥补不足,增强早期诊断效能,但具体方案有待进一步研究。

AEP 属于 C13 半胱氨酸蛋白酶家族,在哺乳动物肾脏、脾脏、肝脏等组织中表达较高,可特异性切割天冬氨酰键后底物^[17]。有研究观察到 AEP 缺陷小鼠具有肾功能衰竭特征,AEP 是维持正常肾脏稳态所必需的^[18]。足细胞损伤和丢失可促进 DKD 病情加重,一项动物研究发现,AEP 在糖尿病肾小球和高血糖刺激处理的足细胞中高度上调,可维持足细胞细胞骨架动力学^[19]。本研究发现,同健康体检者相比,T2MD 患者血清 AEP 水平升高,且随着 DKD 病情的进展血清 AEP 表达水平持续增加,考虑 AEP 与 DKD 存在一定相关性,可能是机体通过 AEP 水平升高以增强机体肾脏保护功能,进而抵抗 DKD 病情发展。通过 *spearman* 分析研究发现 AEP 与 T2DM 病程、BMI、SBP、TG、BUN、SCr、UA、UTP、FPG、HbA1c、FCP、HOMA-IR、UALB、UACR 均呈正相关,与 Alb、eGFR 及血清 Metrn1 均呈负相关,故推测可能通过降低血压、改善 IR 及保护肾功能来刺激体内 AEP 水平增加进而启动肾脏保护性机制,抑制 DKD 炎症反应,保护足细胞以延缓 DKD 进程。而进一步的回归分析结果显示血清 AEP 的独立相关因素为 UACR、BMI、BUN 及 Metrn1,且 Metrn1 与 AEP 互为独立相关因素,血清 Metrn1 水平下降可促进血清 AEP 水平升高,可能是由于随着病情进展炎症因子增加使 Metrn1 分泌减少,进而导致体内 IR 加剧、 β 细胞凋亡、胰岛功能减低,与此同时促进 AEP 保护性分泌增多并拮抗上述作用,但具体相互作用机制有待进一步研究。

综上所述,DKD 患者随着 UACR 的增加血清 Metrn1 水平降低、AEP 水平升高,二者可能与 DKD 发生、发展有关。Metrn1 和 AEP 可能对早期 DKD 筛查有较好作用,且额外补充 Metrn1 和 AEP 可能干预 DKD 患者 T2DM 病程,使早期 DKD 患者发生部分逆转,为早期临床诊断与治疗 DKD 提供新思路。本研究尚存

在不足之处,多元线性回归分析未提示 Metrn1 和 AEP 与 T2DM 病程、年龄、血糖控制水平、IR 密切相关,可能与我们选取的 3 组 T2DM 患者以上参数较接近相关,今后需增大样本量、选取差异较大患者再行进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 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)(上)[J]. 中国实用内科杂志,2021,41(8):668-695.
- [2] 程欣,叶山东. 2 型糖尿病肾脏疾病和糖尿病性视网膜病变的异质性及危险因素分析[J]. 临床内科杂志,2023,40(6):383-387.
- [3] Cai J, Wang QM, Li JW, et al. Serum Meteorin-like is associated with weight loss in the elderly patients with chronic heart failure[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle,2022,13(1):409-417.
- [4] Miao ZW, Hu WJ, Li ZY, et al. Involvement of the secreted protein Metrn1 in human diseases [J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41 (12): 1525-1530.
- [5] Lunde NN, Bosnjak T, Solberg R, et al. Mammalian legumain-A lysosomal cysteine protease with extracellular functions? [J]. Biochimie, 2019,166(6):77-83.
- [6] 李娜,李宝新,田茜,等. 血清维生素 E 结合蛋白与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 临床内科杂志,2020,37(3):179-181.
- [7] 高梦雅,郭丰,秦迁等. 尿酸/高密度脂蛋白胆固醇比值与估算的肾小球滤过率正常的早期糖尿病肾脏疾病的关系[J]. 临床内科杂志,2023,40(5):305-308.
- [8] Aboolian A, Umer S, Roden M, et al. Diabetic kidneydisease: from pathogenesis to novel treatment possibilities [J]. Handb Exp Pharmacol, 2022,27(4):269-307.
- [9] Jung CY, Yoo TH. Pathophysiologic mechanisms and potential biomarkers in Diabetic Kidney Disease [J]. Diabetes Metab J, 2022,46(2):181-197.
- [10] Qi Q, Hu WJ, Zheng SL, et al. Metrn1 deficiency decreases blood HDL cholesterol and increases blood triglyceride [J]. Acta Pharmacol Sin, 2020,41(12):1568-1575.
- [11] Rebol MR, Klede S, Taft MH, et al. Meteorin-like promotes heart repair through endothelial KIT receptor tyrosine kinase [J]. Science, 2022, 376(6599):1343-1347.
- [12] Jung TW, Pyun DH, Kim TJ, et al. Meteorin-like protein (METRNL)/IL-41 improves LPS-induced inflammatory responses via AMPK or PPAR δ -mediated signaling pathways [J]. Adv Med Sci, 2021,66(1):155-161.
- [13] Dhankhar S, Chauhan S, Mehta DK, et al. Novel targets for potential therapeutic use in Diabetes mellitus [J]. Diabetol Metab Syndr, 2023, 15(1):17-34.
- [14] AlKhairi I, Cherian P, Abu-Farha M, et al. Increased expression of Meteorin-Like hormone in Type 2 Diabetes and Obesity and its association with Irisin [J]. Cells, 2019, 8(10):1283-1297.
- [15] Giden R, Yasak IH. Meteorin-like protein decreases in acute coronary syndrome [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023,27(1):208-214.
- [16] Wu Q, Dan YL, He YS, et al. Circulating Meteorin-like levels in patients with Type 2 Diabetes Mellitus: AMeta-Analysis [J]. Curr Pharm Des, 2020,26(44):5732-5738.
- [17] Ozawa N, Sato Y, Mori Y, et al. Legumain promotes atherosclerotic vascular remodeling [J]. Int J Mol Sci, 2019,20(9):2195-2029.
- [18] Chen C, Wang D, Yu Y, et al. Legumain promotes tubular ferroptosis by facilitating chaperone-mediated autophagy of GPX4 in AKI [J]. Cell Death Dis, 2021,12(1):65-77.
- [19] Lei C, Li M, Qiu Y, et al. Asparaginyl endopeptidase protects against podocyte injury in diabetic nephropathy through cleaving cofilin-1 [J]. Cell Death Dis, 2022,13(2):184-197.

(收稿日期:2023-11-16)

(本文编辑:李昊阳)