

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 13. 012

血清 Betatrophin、CTRP6 对 2 型糖尿病患者并发早期糖尿病肾病的诊断价值*

李 静,王旭璞[△],王晓昭,崔 月,尚俊娟
石家庄平安医院肾病内分泌科,河北石家庄 050000

摘 要:**目的** 探讨血清促代谢因子(Betatrophin)、补体 1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 6(CTRP6)对 2 型糖尿病(T2DM)患者并发早期糖尿病肾病(EDKD)的诊断价值。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月该院收治的 T2DM 患者 140 例作为研究对象,并根据尿清蛋白排泄率(UAER)将其分为单纯糖尿病(DM)组(85 例)和 EDKD 组(55 例);另选取同期在该院体检健康者 60 例作为对照组。检测各组受试者血清 Betatrophin、CTRP6 水平并进行比较。比较各组一般资料和相关生化指标水平。采用多因素 Logistic 回归分析影响 T2DM 并发 EDKD 的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Betatrophin、CTRP6 对 T2DM 并发 EDKD 的诊断价值。**结果** 单纯 DM 组和 EDKD 组血清 Scr、LDL-C、ALT、AST 水平和糖化血红蛋白、空腹血糖水平,以及 UAER、收缩压、舒张压均高于对照组,而 HDL-C 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);EDKD 组血清 Scr、LDL-C、ALT、AST 水平和糖化血红蛋白、空腹血糖水平及 UAER 均高于单纯 DM 组,病程长于单纯 DM 组,而 HDL-C 水平低于单纯 DM 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。单纯 DM 组、EDKD 组血清 Betatrophin、CTRP6 水平均明显高于对照组,且 EDKD 组血清 Betatrophin、CTRP6 水平均明显高于单纯 DM 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 Betatrophin、CTRP6 水平升高及 UAER 升高均是 T2DM 患者并发 EDKD 的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示,血清 Betatrophin、CTRP6 单独诊断 T2DM 并发 EDKD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.856、0.824,二者联合诊断 T2DM 并发 EDKD 的 AUC 为 0.940(95%CI:0.887~0.973),灵敏度为 96.36%,特异度为 77.65%。二者联合诊断的 AUC 明显大于血清 Betatrophin、CTRP6 单独诊断的 AUC($Z_{\text{二者联合-Betatrophin}}=2.748, P<0.05; Z_{\text{二者联合-CTRP6}}=3.963, P<0.05$)。**结论** 血清 Betatrophin、CTRP6 在 T2DM 患者中均升高,且 T2DM 并发 EDKD 患者血清 Betatrophin、CTRP6 水平更高,二者均是 T2DM 患者并发 EDKD 的影响因素,且二者联合检测对 T2DM 并发 EDKD 具有较高的诊断价值。

关键词:2 型糖尿病; 促代谢因子; 补体 1q 肿瘤坏死因子相关蛋白; 早期糖尿病肾病; 诊断价值
中图法分类号:R587.1;R692.9;R446.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)13-1793-05

Diagnostic value of serum Betatrophin and CTRP6 in type 2 diabetes mellitus patients complicated with early diabetic kidney disease*
LI Jing, WANG Xupu[△], WANG Xiaozhao, CUI Yue, SHANG Junjuan
Department of Nephrology and Endocrinology, Shijiazhuang Ping'an Hospital,
Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum pro-metabolic factor (Betatrophin) and complement 1q tumour necrosis factor related protein 6 (CTRP6) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with early diabetic kidney disease (EDKD). **Methods** A total of 140 cases of T2DM patients admitted to the hospital from January 2022 to January 2024 were selected as study subjects, who was divided into simple diabetes mellitus (DM) group (85 cases) and EDKD group (55 cases) based on urinary albumin excretion rate (UAER), and 60 healthy people who had medical checkups in the hospital during the same time period were selected as control group. Serum Betatrophin and CTRP6 levels were measured and compared among the subjects in each group. General data and related biochemical indexes levels were compared between the groups. Multivariate Logistic regression was applied to analyze factors affecting T2DM complicating EDKD. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to evaluate the diagnostic value of serum Be-

* 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2018286)。
作者简介:李静,女,主治医师,主要从事肾病内分泌方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: j79xyf@163.com。

tatrophin,CTRP6 on T2DM complicating EDKD. **Results** Serum Scr, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C),ALT,AST levels and glycated haemoglobin,fasting blood glucose levels,as well as UAER,systolic blood pressure,diastolic blood pressure in the simple DM group and the EDKD group were higher than those in the control group,while HDL-C level was lower than that in the control group,and the differences were statistically significant ($P<0.05$);serum Scr,LDL-C,ALT,AST levels,as well as glycated haemoglobin,fasting blood glucose levels and UAER in the EDKD group were higher than those in the simple DM group,the disease duration was longer than that in the simple DM group,and the HDL-C level was lower than that in the simple DM group,with statistically significant differences ($P<0.05$). Serum Betatrophin and CTRP6 levels were significantly higher in the simple DM group and the EDKD group than those in the control group ($P<0.05$),and serum Betatrophin and CTRP6 levels in the EDKD group were significantly higher than those in the simple DM group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression results showed that elevated serum Betatrophin,CTRP6 levels and UAER were all independent risk factors for T2DM complicated with EDKD ($P<0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of serum Betatrophin and CTRP6 alone for diagnosing T2DM complicated with EDKD was 0.856 and 0.824,respectively,and the AUC of the combination of the two indicators for diagnosing T2DM complicated with EDKD was 0.940,with a sensitivity of 96.36% and a specificity of 77.65%. The AUC of the combined diagnosis of the two indicators was significantly better than that of serum Betatrophin and CTRP6 alone ($Z_{\text{two combined diagnosis-Betatrophin}}=2.748,P<0.05$; $Z_{\text{two combined diagnosis-CTRP6}}=3.963,P<0.05$). **Conclusion** Serum Betatrophin and CTRP6 are elevated in patients with T2DM,and serum Betatrophin and CTRP6 levels are higher in patients with T2DM complicated with EDKD,both of which are influencing factors for patients with T2DM complicated with EDKD,and the combined detection of the above two indicators have high diagnostic value for T2DM complicated with EDKD.

Key words: type 2 diabetes mellitus; betatrophin; CTRP6; early diabetic kidney disease; diagnostic value

糖尿病(DM)是一种多因素慢性疾病,世界卫生组织(WHO)的数据显示,近年来,患DM的成年人数量大幅度增加^[1]。大多数DM患者为2型糖尿病(T2DM),其特征是缺乏胰岛素作用、胰岛素分泌不足或两者兼有导致的血糖升高。另外,DM的微血管并发症会引起肾损伤,早期糖尿病肾病(EDKD)是T2DM最常见的并发症,是导致全球终末期肾病的主要原因,与T2DM患者高病死率有关^[2]。促代谢因子(Betatrophin)是一种主要在肝脏和脂肪组织中表达的蛋白质,主要在脂质代谢中发挥作用,可在哺乳动物肝脏、白色脂肪和棕色脂肪组织中检测到多个同源序列,对T2DM、胰岛素抵抗和脂质代谢的发展至关重要^[3]。在胰岛素抵抗小鼠模型中,Betatrophin还被证明可以促进胰岛细胞增殖^[4]。目前已有研究发现,补体1q肿瘤坏死因子相关蛋白(CTRP)家族由16个成员组成,相对分子质量为 29×10^3 的CTRP6由4个结构域组成:N端信号肽结构域,短可变区域结构域,具有不同长度Gly-X-Y重复序列的胶原结构域和C端球状C1q结构域,人类CTRP6的染色体位置为22q13.1^[5]。研究表明,CTRP6密切参与调节各种病理生理过程,包括葡萄糖和脂质代谢、细胞增殖、细胞凋亡和炎症^[6-7]。CTRP6也是近年来炎症性疾病和代谢性疾病,如冠心病、T2DM、肥胖症等研究领域的热点分子^[8]。早期生物标志物可以进行早期诊断,尽早治疗可降低糖尿病肾病(DKD)的患病率并减缓

DKD进展,从而提高DM患者的预期寿命。然而,目前Betatrophin、CTRP6对T2DM患者发生EDKD的相关性研究较为少见,其关系也尚不明确。因此,本研究通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测Betatrophin、CTRP6在T2DM患者血清中的水平,并探讨血清Betatrophin、CTRP6水平与患者临床特征和EDKD的关系,以及其对EDKD的诊断价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年1月至2024年1月本院收治的T2DM患者140例作为研究对象,根据尿清蛋白排泄率(UAER)^[9]将T2DM患者分为单纯DM组(UAER<30 mg/24 h)85例和EDKD组(30 mg/24 h≤UAER<300 mg/24 h)55例。纳入标准:(1)年龄18~75岁;(2)符合T2DM的相关诊断标准^[10-11];(3)无泌尿系感染、梗阻及肾炎、肾血管狭窄等相关类型疾病;(4)临床资料完整。排除标准:(1)妊娠期或哺乳期女性;(2)伴其他类型糖尿病并发症,如糖尿病酮症酸中毒、特高渗性昏迷糖尿病等;(3)合并心脑血管疾病、精神病或严重肝、肺衰竭等;(4)存在重要脏器功能障碍;(5)伴恶性肿瘤,或存在其他感染。另选取同期在本院体检健康者60例作为对照组。所有研究对象或其监护人均知情同意本研究,并签署知情同意书。本研究通过本院医学伦理委员会批准[批号:伦审字(2021-064)号]。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 通过本院电子病历系统收集所有受试者的年龄、性别、体质量指数(BMI)、病程等一般资料,以及入组当天空腹血糖、糖化血红蛋白、收缩压、舒张压、UAER(收集 24 h 的尿液测定微量清蛋白的含量)、尿氮素(BUN)、血肌酐(Scr)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)等相关生化指标水平。

1.2.2 血清 Betatrophin、CTRP6 水平检测 采集健康体检者体检当天、T2DM 患者入院次日清晨空腹静脉血 5 mL,3 500 r/min 离心 30 min,分离血清,分装,于-80 ℃冰箱保存待测。采用 ELISA 测定血清 Betatrophin 和 CTRP6 水平,ELISA 试剂盒均购自上海邦景实业有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响 T2DM 患者发生 EDKD 的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分

析血清 Betatrophin、CTRP6 对 T2DM 患者并发 EDKD 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组、单纯 DM 组和 EDKD 组临床资料比较 对照组、单纯 DM 组和 EDKD 组年龄、性别、BMI 和 BUN 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);单纯 DM 组和 EDKD 组血清 Scr、LDL-C、ALT、AST 水平和糖化血红蛋白、空腹血糖水平,以及 UAER、收缩压、舒张压均高于对照组,而 HDL-C 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);EDKD 组血清 Scr、LDL-C、ALT、AST 水平和糖化血红蛋白、空腹血糖水平及 UAER 均高于单纯 DM 组,病程长于单纯 DM 组,而 HDL-C 水平低于单纯 DM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 对照组、单纯 DM 组和 EDKD 组血清 Betatrophin 和 CTRP6 水平比较 3 组血清 Betatrophin、CTRP6 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。单纯 DM 组、EDKD 组血清 Betatrophin、CTRP6 水平均明显高于对照组($P < 0.05$),且 EDKD 组血清 Betatrophin、CTRP6 水平均明显高于单纯 DM 组($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 对照组、单纯 DM 组和 EDKD 组临床资料比较($\bar{x} \pm s$ 或 *n*)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	男/女	BMI(kg/m ²)	病程(年)	BUN(mmol/L)
对照组	60	46.25±5.06	32/28	23.45±1.43	—	5.42±1.21
单纯 DM 组	85	46.05±8.28	45/40	23.72±1.86	6.54±1.22	5.28±1.35
EDKD 组	55	46.76±7.64	30/25	23.65±1.24	9.26±2.58 ^b	5.49±1.28
<i>F</i> / χ^2 / <i>t</i>		0.162	0.036	0.525	-8.389	0.484
<i>P</i>		0.851	0.982	0.593	<0.001	0.617

组别	<i>n</i>	Scr(μmol/L)	UAER(mg/24 h)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	ALT(U/L)
对照组	60	72.28±5.32	9.05±1.22	1.31±0.33	2.79±0.53	18.15±4.92
单纯 DM 组	85	83.14±6.28 ^a	15.12±2.90 ^a	1.19±0.20 ^a	3.25±0.81 ^a	21.32±5.41 ^a
EDKD 组	55	92.55±6.34 ^{ab}	124.27±24.05 ^{ab}	1.02±0.12 ^{ab}	3.98±0.92 ^{ab}	24.35±7.23 ^{ab}
<i>F</i> / χ^2 / <i>t</i>		163.266	1 034.92	9.017	34.585	16.224
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	AST(U/L)	糖化血红蛋白(%)	空腹血糖(mmol/L)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
对照组	60	17.38±4.72	4.88±0.51	4.40±0.29	112.10±9.34	72.30±8.56
单纯 DM 组	85	22.15±6.92 ^a	5.19±0.47 ^a	4.82±0.35 ^a	128.89±8.85 ^a	79.54±8.13 ^a
EDKD 组	55	26.10±7.92 ^{ab}	5.82±0.60 ^{ab}	5.23±0.56 ^{ab}	132.38±9.62 ^a	81.62±9.75 ^a
<i>F</i> / χ^2 / <i>t</i>		24.834	48.579	60.577	83.987	18.842
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:—表示无数据;与对照组比较,^a $P < 0.05$;与单纯 DM 组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 EDKD 的影响因素 以 DM 患者是否发生 EDKD 为因变量(单纯 DM 组=0,EDKD 组=1),以上述表 1 和表 2 中单纯 DM 组和 EDKD 组比较,差异有统计学意义的指标为自变量(均为连续变量,以原值输入),进

行多因素 Logistic 回归分析(逐步后退法, $\alpha_{\text{进}} = 0.05$, $\alpha_{\text{退}} = 0.10$,病程、Scr、HDL-C、LDL-C、ALT、AST、糖化血红蛋白、空腹血糖被剔除)。结果显示,血清 Betatrophin、CTRP6 水平及 UAER 升高均是 T2DM 患者并发 EDKD 的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 对照组、单纯 DM 组和 EDKD 组血清 Betatrophin 和 CTRP6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Betatrophin(pg/mL)	CTRP6(ng/L)
对照组	60	224.15±21.65	0.38±0.06
单纯 DM 组	85	286.74±26.52 ^a	0.46±0.12 ^a
EDKD 组	55	332.81±34.29 ^{ab}	0.65±0.14 ^{ab}
F		225.766	87.758
P		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与单纯 DM 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 血清 Betatrophin、CTRP6 单独及联合检测对 T2DM 并发 EDKD 的诊断价值 将 Betatrophin、CTRP6 单独检测及二者联合检测作为检验变量,以 DM 患者是否发生 EDKD 作为状态变量(单纯 DM 组=0,EDKD 组=1),绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 Betatrophin、CTRP6 单独诊断 T2DM 并发 EDKD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.856、0.824,二者联合诊断的 AUC 为 0.940,灵敏度为 96.36%,特异度为 77.65%。二者联合诊断 T2DM 并发 EDKD 的 AUC 明显优于单独诊断的 AUC($Z_{\text{二者联合-Betatrophin}}=2.748$,

$P<0.05$; $Z_{\text{二者联合-CTRP6}}=3.963$, $P<0.05$)。见图 1、表 4。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 EDKD 的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
Betatrophin	0.451	0.102	19.612	<0.001	1.571	1.286~1.917
CTRP6	0.280	0.126	4.961	0.025	1.324	1.034~1.695
UAER	0.506	0.132	13.102	<0.001	1.658	1.295~2.122

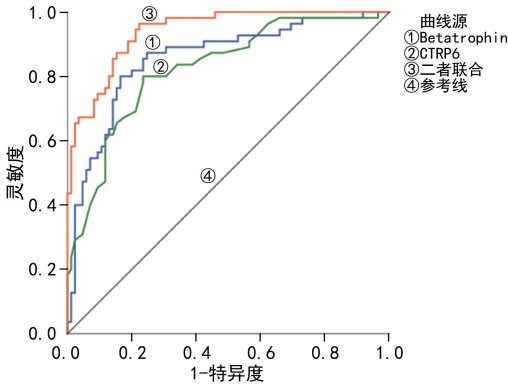


图 1 血清 Betatrophin、CTRP6 单独及联合检测诊断 T2DM 并发 EDKD 的 ROC 曲线

表 4 血清 Betatrophin、CTRP6 单独及联合检测对 T2DM 并发 EDKD 的诊断价值

指标	最佳截断值	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
Betatrophin	311.19 pg/mL	0.856	0.786~0.909	80.00	83.53	0.635	<0.05
CTRP6	0.54 ng/L	0.824	0.751~0.883	80.00	76.47	0.565	<0.05
二者联合	—	0.940	0.887~0.973	96.36	77.65	0.740	<0.05

注:—表示无数据。

3 讨论

DM 是全球增长最快的疾病之一,预计到 2045 年将影响 6.93 亿成年人^[12]。DM 常见表现是血糖水平升高,而 T2DM 通常在老年时表现出部分临床特征,如胰岛素作用减少(胰岛素抵抗),并伴有进行性 β 细胞功能丧失^[13-14]。另外,毁灭性的大血管并发症(心血管疾病)和微血管并发症(如 EDKD、DM 视网膜病变和神经病变)均会导致 DM 患者的整体生活质量下降和病死率升高^[15],故发现与 EDKD 相关的生物标志物对诊断 EDKD 的发生、发展具有重要意义。本研究发现,T2DM 患者血清 Scr、LDL-C、ALT、AST 水平及 UAER 显著高于健康人群,且 EDKD 组 UAER 显著高于单纯 DM 组,提示 EDKD 患者参与糖脂代谢、糖异生途径相关的生理和生化指标变化显著。

Betatrophin 基因位于人类的 19p13.2 染色体区域和小鼠的 9 号染色体上^[4]。GUO 等^[3]认为导致胰岛素抵抗的肥胖是 T2DM 的主要危险因素。大多数 T2DM 患者体型肥胖,缺乏适当的胰岛素分泌,同时也表现出相对较低的胰岛素敏感性。胰岛 β 细胞的分泌不能满足高血糖和胰岛素抵抗所需的胰岛素,而增强 β 细胞功能以促进胰岛素分泌会损害 β 细胞,并最终诱发 T2DM。在胰岛素抵抗期间,Betatrophin 主

要来源于肝脏和脂肪组织^[16]。单纯 DM 组、EDKD 组血清 Betatrophin 水平明显高于对照组,EDKD 组血清 Betatrophin 水平明显高于单纯 DM 组,提示血清 Betatrophin 水平与 EDKD 的发生存在关联。杨录波等^[17]研究发现,EDKD 患者血清 Betatrophin 水平高于健康人群和未发生肾损伤的 T2DM 患者,且 Betatrophin 水平在不同病变程度的 DKD 患者之间也有明显差异。张艳明等^[18]研究发现,妊娠期 DM 患者血清 Betatrophin 水平明显升高,Betatrophin 水平与妊娠期 DM 患者胰岛素抵抗存在正线性相关关系,这与本研究结果中 EDKD 组 Betatrophin 水平明显高于单纯 DM 组一致,提示 Betatrophin 水平有成为 T2DM 并发 EDKD 诊断指标的潜力。

CTRP 是脂联素的同源物,具有多种功能,与代谢疾病密切相关,如葡萄糖和脂质代谢异常、DM^[19]。研究表明,CTRPs 高度参与许多生理和病理过程的调节,包括糖脂代谢、蛋白激酶途径、细胞增殖、细胞凋亡和炎症^[20]。本研究结果显示,单纯 DM 组和 EDKD 组血清 CTRP6 水平均明显高于对照组,且 EDKD 组血清 CTRP6 水平明显高于单纯 DM 组,提示 CTRP6 参与 T2DM 及其并发症的发生、发展。刘瑜婷等^[21]研究发现,妊娠期 DM 患者血清 CTRP6 水平

明显升高,且与胰岛素抵抗存在相关性,CTRP6 水平的升高可能反映了对高血糖、高胰岛素血症或胰岛素抵抗的病理反应,或是代谢应激的结果。这与本研究中 CTRP6 水平变化一致,推测 CTRP6 水平升高也有可能是促进胰岛素抵抗、T2DM 发生及进展的原因之一,但其具体的升高原因和作用机制有待于进一步研究发现。

根据血清 Betatrophin、CTRP6 绘制联合诊断 T2DM 患者并发 EDKD 的 ROC 曲线,结果显示,血清 Betatrophin、CTRP6 单独诊断 T2DM 患者并发 EDKD 的 AUC 分别为 0.856 和 0.824,二者联合诊断的 AUC 为 0.940,灵敏度为 96.36%,特异度为 77.65%。二者联合诊断的 AUC 明显大于血清 Betatrophin、CTRP6 单独检测。这与张钢等^[22]的研究结果相似。进一步进行多因素 Logistic 回归分析发现,血清 Betatrophin、CTRP6 水平及 UAER 升高均是 T2DM 并发 EDKD 的独立危险因素。提示血清 Betatrophin、CTRP6 作为 T2DM 并发 EDKD 诊断指标具有临床意义。在今后的临床监测中,若发现患者血清 Betatrophin、CTRP6 水平异常升高,可提早实施干预,以降低 EDKD 发生率。

综上所述,EDKD 患者血清 Betatrophin、CTRP6 水平均明显高于单纯 T2DM 患者,二者水平与 EDKD 的发生有关,可作为 T2DM 并发 EDKD 的诊断指标,对诊断 T2DM 患者并发 EDKD 有较好的灵敏度和特异度,且二者联合诊断的价值更高。但本文未对血清 Betatrophin、CTRP6 诊断 EDKD 的分子调节机制进行研究,且未来仍需要进行多中心、进行更大的样本量研究。

参考文献

[1] THIPSAWAT S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus; a review of the literature [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2021, 18 (6): 147916412111058856.

[2] KANALEY J A, COLBERG S R, CORCORAN M H, et al. Exercise/physical activity in individuals with type 2 diabetes; a consensus statement from the American college of sports medicine [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2022, 54 (2): 353-368.

[3] GUO Q, CAO S, WANG X. Betatrophin and insulin resistance [J]. *Metabolites*, 2022, 2912(10): 925.

[4] YE J J, QIN Y, WANG D, et al. The relationship between circulating ANGPTL8/betatrophin concentrations and adult obesity: a Meta-analysis [J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 5096860.

[5] ZHANG A M, KONG M W, ZHANG X Y, et al. Mechanism of action of CTRP6 in the regulation of tumorigenesis in the digestive system [J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(5): 391.

[6] HU B, QIAN X, QIAN P, et al. Advances in the functions

of CTRP6 in the development and progression of the malignancy [J]. *Front Genet*, 2022, 12(13): 985077.

[7] 长孙梓音, 雷王蕊, 刘延庆, 等. 补体 1q/肿瘤坏死因子相关蛋白(CTRP)家族在炎症相关疾病中的研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2023, 39(7): 649-655.

[8] 于高修, 陈峰. 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白在冠心病中的研究进展 [J]. *中国临床医学*, 2022, 29(1): 105-110.

[9] 郝丽美, 宋薇, 王培, 等. SGLT2 抑制剂治疗 2 型糖尿病肾病效果及与 SUA Smad1 蛋白脂蛋白的相关性 [J]. *河北医学*, 2023, 29(5): 772-776.

[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)(上) [J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(8): 668-695.

[11] 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)(下) [J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(9): 757-784.

[12] ARTASENSI A, PEDRETTI A, VISTOLI G, et al. Type 2 diabetes mellitus: a review of multi-target drugs [J]. *Molecules*, 2020, 25(8): 1987.

[13] DAMANIK J, YUNIR E. Type 2 diabetes mellitus and cognitive impairment [J]. *Acta Med Indones*, 2021, 53 (2): 213-220.

[14] HARREITER J, RODEN M. Diabetes mellitus-definition, klassifikation, diagnose, screening und prävention (Update 2023) [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2023, 135 (Suppl 1): 7-17.

[15] COLE J B, FLOREZ J C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16 (7): 377-390.

[16] LÖRINCZ H, CSIHA S, RATKU B, et al. Gender-dependent associations between serum betatrophin levels and lipoprotein subfractions in diabetic and nondiabetic obese patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16504.

[17] 杨录波, 叶韬, 李丽敏, 等. HbA1c、Betatrophin 对 2 型糖尿病肾脏疾病相关性 & 诊断价值研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2024, 25(4): 319-322.

[18] 张艳明, 赵晔, 胡月玲, 等. 血清 Kisspeptin、Betatrophin 水平与妊娠期糖尿病病人胰岛素抵抗的相关性分析 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2024, 49(2): 230-233.

[19] WANG M, TANG X J, LI L, et al. C1q/TNF-related protein-6 is associated with insulin resistance and the development of diabetes in Chinese population [J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(12): 1221-1229.

[20] KONG M W, GAO Y, GUO X, et al. Role of the CTRP family in tumor development and progression [J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(4): 723.

[21] 刘瑜婷, 胡长军, 尹路路, 等. 脂肪因子 CTRP6 和 CTRP9 在妊娠期糖尿病患者血清中的表达及应用价值 [J]. *徐州医科大学学报*, 2023, 43(12): 882-886.

[22] 张钢, 王海芳, 杨志森. 血清 CHI3L1、SOCS3 对 2 型糖尿病患者早期糖尿病肾病的预测价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(5): 561-564.