

血清 JKAP 和 CDC42 对糖尿病肾病患者预后不良的预测价值*

杨亮¹, 陈长云¹, 骆强^{2△}1. 四川大学华西医院绵竹医院肾内科, 四川绵竹 618200; 2. 成都医学院第二附属医院/
核工业四一六医院肾内科, 四川成都 610051

摘要:目的 分析血清 Jun N-末端激酶通路相关磷酸酶(JKAP)、细胞分裂周期蛋白 42(CDC42)对糖尿病肾病(DN)患者预后不良的预测价值。**方法** 选取 2019 年 2 月至 2021 年 2 月四川大学华西医院绵竹医院收治的 186 例 DN 患者作为研究组,另选取同期在四川大学华西医院绵竹医院接受诊治的 60 例无 DN 的单纯 2 型糖尿病(T2DM)患者作为疾病对照组,以及同期在四川大学华西医院绵竹医院进行查体的 60 例健康体检者作为对照组。随访 3 年,根据预后情况将 DN 患者分为预后良好组和预后不良组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 JKAP、CDC42 水平。采用多因素 Logistic 回归分析 DN 患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 JKAP、CDC42 对 DN 患者预后不良的预测价值。**结果** 疾病对照组、研究组血清 JKAP、CDC42 水平低于对照组,且研究组低于疾病对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。预后不良组 24 h 尿蛋白定量、血肌酐水平高于预后良好组,肾小球滤过率(eGFR)及血清 JKAP、CDC42 水平低于预后良好组,肾小球病理分级高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血肌酐、24 h 尿蛋白定量水平升高及肾小球病理分级为 III、IV 级是 DN 患者预后不良的危险因素($P < 0.05$),eGFR 和血清 JKAP、CDC42 水平升高是 DN 患者预后不良的保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 JKAP、CDC42 单独及 2 项指标联合预测 DN 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.848、0.844、0.905,2 项指标联合预测的 AUC 大于血清 JKAP、CDC42 单独预测的 AUC($Z = 4.130, 4.040$, 均 $P < 0.05$)。**结论** DN 患者血清 JKAP、CDC42 水平降低,2 项指标可作为预测 DN 患者预后不良的血清标志物。

关键词:糖尿病肾病; Jun N-末端激酶通路相关磷酸酶; 细胞分裂周期蛋白 42; 预后; 预测

中图法分类号:R446.1;R587.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)09-1159-06

Predictive value of serum JKAP and CDC42 for poor prognosis in patients with diabetic nephropathy*

YANG Liang¹, CHEN Changyun¹, LUO Qiang^{2△}

1. Department of Nephrology, Sichuan University West China Hospital Mianzhu Hospital, Mianzhu, Sichuan 618200, China; 2. Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Sichuan University/Nuclear Industry 416 Hospital, Chengdu, Sichuan 610051, China

Abstract: Objective To analyze the predictive value of serum Jun N-terminal kinase pathway-related phosphatase (JKAP) and cell division cycle protein 42 (CDC42) for poor prognosis in patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 186 patients with DN admitted to Sichuan University West China Hospital Mianzhu Hospital from February 2019 to February 2021 were selected as the study group. Another 60 patients with simple type 2 diabetes mellitus (T2DM) without DN who were diagnosed and treated in the Sichuan University West China Hospital Mianzhu Hospital at the same period were selected as the disease control group, and 60 healthy individuals who underwent physical examination in the Sichuan University West China Hospital Mianzhu Hospital at the same period were selected as the control group. Follow-up for 3 years. DN patients were divided into good prognosis group and poor prognosis group according to the prognosis. Serum JKAP and CDC42 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in DN patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum JKAP and CDC42 for poor prognosis in DN patients. **Results** The serum JKAP and CDC42 levels in the disease control group and the study group were lower than those in the control group, and those in the study group were lower than those in the disease control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The 24 h urine

* 基金项目:四川省中医药管理局科学技术研究专项(2021MS086)。

作者简介:杨亮,男,主治医师,主要从事糖尿病肾病、血管通路方向的研究。△ 通信作者,E-mail:26361836@qq.com。

引用格式:杨亮,陈长云,骆强.血清 JKAP 和 CDC42 对糖尿病肾病患者预后不良的预测价值[J].检验医学与临床,2026,23(9):1159-1164.

protein quantification and serum creatinine level in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, the glomerular filtration rate (eGFR) and serum JKAP and CDC42 levels were lower than those in the good prognosis group, and the glomerular pathological grade was higher than that in the good prognosis group, and the differences were all statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that elevated serum creatinine level, 24 h urine protein quantification level and glomerular pathological grade III or IV were risk factors for poor prognosis in DN patients ($P < 0.05$), and elevated eGFR and serum JKAP, CDC42 levels were protective factors for poor prognosis in DN patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of serum JKAP, CDC42 alone and the combination of the two indicators for predicting poor prognosis in DN patients were 0.848, 0.844 and 0.905 respectively. The AUC of the combination of the two indicators was greater than that of serum JKAP and CDC42 alone ($Z = 4.130, 4.040$, both $P < 0.05$). **Conclusion** The serum JKAP and CDC42 levels of DN patients are decreased, and two indicators can be used as serum markers for predicting poor prognosis in DN patients.

Key words: diabetic nephropathy; Jun N-terminal kinase pathway-related phosphatase; cell division cycle protein 42; prognosis; prediction

糖尿病肾病(DN)是由糖尿病引起的慢性肾脏疾病,是糖尿病主要的慢性并发症之一^[1]。DN不仅是引发终末期肾病的首要因素,也是导致糖尿病患者死亡的重要诱因^[2]。因此,DN的早期管理和预后评估具有重要意义。Jun N-末端激酶通路相关磷酸酶(JKAP)是一种非跨膜蛋白酪氨酸磷酸酶,参与调控表皮生长因子信号通路的信号转导、细胞黏附等多种生物学过程^[3]。近年来有研究发现,JKAP能够通过去磷酸化作用,负向调控淋巴细胞特异性激酶/信号转导和转录激活因子3信号通路,抑制T细胞的过度活化,而JKAP缺陷可导致T细胞过度活化,促进活性氧(ROS)产生,加剧肝脏中的脂质沉积、炎症反应和纤维化^[4]。细胞分裂周期蛋白42(CDC42)是Rho亚家族的小鸟苷三磷酸酶(GTP),调控丝裂原活化蛋白激酶信号通路的信号转导,促进细胞增殖、内吞等生物学过程^[5]。研究表明,足细胞的功能完整性依赖于其细胞骨架结构,而CDC42的活性失调破坏肾小球内皮细胞的功能,与足细胞损伤和蛋白尿的发生密切相关^[6]。目前在DN这一由代谢因素驱动的慢性炎症性疾病中,关于JKAP、CDC42在全身及肾脏局部炎症调控中的作用,尤其是在预后评估中的潜在价值,目前尚不清楚。本研究通过检测DN患者血清JKAP和CDC42水平,分析2项指标与临床参数的关系及对预后的评估价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年2月至2021年2月四川大学华西医院绵竹医院收治的186例DN患者作为研究组。纳入标准:(1)符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[7]中2型糖尿病(T2DM)及DN的诊断标准;(2)临床资料完整;(3)年龄为18~80岁。排除标准:(1)1型糖尿病、妊娠期糖尿病等其他类型糖尿病;(2)合并其他肾脏病;(3)合并急性肾损伤、重症感染、甲状腺功能亢进;(4)合并严重肝病、恶性肿瘤及消化道出血;(5)合并精神疾病;(6)依从性差。

另选取同期在四川大学华西医院绵竹医院接受诊治的60例无DN的单纯T2DM患者作为疾病对照组,以及同期在四川大学华西医院绵竹医院进行查体的60例健康体检者作为对照组。研究组男106例,女80例;年龄28~80岁,平均(64.27±8.50)岁;体质指数(BMI)为18.40~29.15 kg/m²,平均(23.26±2.70) kg/m²;肾小球病理分级^[8]:I级56例,II级50例,III级42例和IV级38例;T2DM病程1~12年,平均(5.12±2.20)年;合并高血压42例,合并冠心病34例。疾病对照组男36例,女24例;年龄27~78岁,平均(64.15±9.12)岁;BMI为18.32~29.20 kg/m²,平均(23.53±2.68) kg/m²。对照组男35例,女25例;年龄28~78岁,平均(63.12±6.14)岁;BMI为18.12~28.99 kg/m²,平均(23.31±2.54) kg/m²。研究组、对照组、疾病对照组年龄、性别及BMI比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经四川大学华西医院绵竹医院医学伦理委员会审核批准(20190013),且所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 实验室指标收集 于研究组入院次日清晨空腹状态下,采集肘静脉血5 mL,置于无抗凝剂的真空采血管中,室温静置30 min后,以3 000 r/min离心10 min,分离血清置于-80℃冰箱保存待测。采用Cobas MIRA plus全自动生化分析仪及其配套试剂,检测24 h尿蛋白定量、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖及血肌酐水平。根据血肌酐计算估计肾小球滤过率(eGFR)_{女性} = $186 \times (\text{血肌酐}/88.4)^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times 0.742$, eGFR_{男性} = $186 \times (\text{血肌酐}/88.4)^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203}$ 。

1.2.2 血清JKAP、CDC42水平检测 使用促凝真空采血管采集研究组与疾病对照组入院次日、对照组体检当日清晨空腹静脉血5 mL。标本采集后,以3 000 r/min离心10 min,分离血清后置于-80℃冰箱中保存备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检

测血清 JKAP、CDC42 水平。JKAP ELISA 试剂盒购自上海拜力生物科技公司(货号: 14-641M), CDC42 ELISA 试剂盒购自天津肽链生物科技公司(货号: TL15249), 试验操作严格按照试剂盒说明书进行。使用酶标仪(生产厂家: 美国赛默飞世尔科技公司; 型号: Varioskan Flash)在 450 nm 波长处读取各孔吸光度。以标准品水平为横坐标、相应吸光度为纵坐标绘制标准曲线, 据此计算血清 JKAP 和 CDC42 水平。

1.2.3 随访及预后分组 研究组患者出院后定期随访, 每 3~6 个月随访 1 次, 通过电话或门诊的方式获得患者的随访信息, 随访 36 个月。随访终点事件为随访中出现预后不良结局, 预后不良定义为随访过程中出现终末期肾病[eGFR<15mL/(min·1.73 m²)]或开始进行肾脏替代治疗, 包括血液透析、腹膜透析及肾移植^[8]。根据随访期间的预后情况, 将研究组患者分为预后不良组和预后良好组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件分析数据。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, 组间两两比较采用 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, 等级资料比较采用秩和检验。采用多因素 Logistic 回归分析 DN 患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 JKAP、CDC42 对 DN 患者预后不良的预测价值, 曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组、对照组、疾病对照组血清 JKAP、CDC42 水平比较 疾病对照组、研究组血清 JKAP、CDC42

水平低于对照组, 且研究组低于疾病对照组, 差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 预后良好组和预后不良组临床资料比较 186 例 DN 患者随访过程中, 死亡 12 例, 58 例发展为终末期肾病, 预后不良占比为 37.63%(70/186)。预后良好组有 116 例患者, 预后不良组有 70 例患者。预后不良组 24 h 尿蛋白定量、血肌酐水平高于预后良好组, eGFR 及血清 JKAP、CDC42 水平低于预后良好组, 肾小球病理分级高于预后良好组, 差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 DN 患者预后不良的影响因素 以 DN 患者预后情况(预后不良=1, 预后良好=0)作为因变量, 将表 2 中差异有统计学意义的变量[肾小球病理分级(I、II 级=0, III、IV 级=1)、eGFR(原值输入)、24 h 尿蛋白定量(原值输入)、血肌酐(原值输入)、JKAP(原值输入)、CDC42(原值输入)]作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 血肌酐、24 h 尿蛋白定量水平升高及肾小球病理分级为 III、IV 级是 DN 患者预后不良的危险因素(*P*<0.05), eGFR 和血清 JKAP、CDC42 水平升高是 DN 患者预后不良的保护因素(*P*<0.05)。见表 3。

表 1 研究组、对照组、疾病对照组血清 JKAP、CDC42 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	JKAP	CDC42
对照组	60	78.11±10.33	260.56±44.04
疾病对照组	60	60.34±8.95*	206.08±41.60*
研究组	186	32.11±8.16*#	123.60±37.59*#
<i>F</i>		713.688	306.569
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注: 与对照组比较, **P*<0.05; 与疾病对照组比较, #*P*<0.05。

表 2 预后良好组和预后不良组临床资料比较[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	T2DM 病程 (年)	空腹血糖 (mmol/L)
		男	女				
预后不良组	70	40(57.14)	30(42.86)	64.13±8.39	23.58±2.62	10.11±2.35	8.59±1.50
预后良好组	116	66(56.90)	50(43.10)	63.41±8.82	23.10±2.75	9.63±2.44	8.13±1.58
$\chi^2/t/Z$		0.001		0.549	1.174	1.318	1.960
<i>P</i>		0.974		0.583	0.242	0.189	0.051

组别	<i>n</i>	HbA1c(%)	肾小球病理分级				eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]
			I 级	II 级	III 级	IV 级	
预后不良组	70	9.10±2.54	10(14.29)	20(28.57)	22(31.43)	18(25.71)	38.74±8.16
预后良好组	116	8.87±2.48	46(39.66)	30(25.86)	20(17.24)	20(17.24)	53.27±10.58
$\chi^2/t/Z$		0.607	14.877				-9.853
<i>P</i>		0.544	0.002				<0.001

组别	<i>n</i>	24 h 尿蛋白定量(mg/g)	血肌酐(mmol/L)	JKAP($\mu\text{g/L}$)	CDC42($\mu\text{g/L}$)
预后不良组	70	4.30±0.72	152.74±10.56	20.53±4.03	82.09±19.12
预后良好组	116	4.07±0.61	120.98±16.57	39.10±4.47	148.65±22.37
$\chi^2/t/Z$		2.326	14.364	-28.466	-20.735
<i>P</i>		0.021	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清 JKAP、CDC42 对 DN 患者预后不良的预测价值 以 DN 患者预后情况(预后良好=0,预后不良=1)作为状态变量,血清 JKAP、CDC42 单项及联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清

JKAP、CDC42 单独及 2 项指标联合预测 DN 患者预后不良的 AUC 分别为 0.848、0.844、0.905,2 项指标联合预测的 AUC 大于血清 JKAP、CDC42 单独预测的 AUC($Z=4.130、4.040$,均 $P<0.05$)。见表 4。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 DN 患者预后不良的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR (95%CI)
血肌酐	0.204	0.063	10.485	<0.001	1.226(1.084~1.387)
24 h 尿蛋白定量	0.251	0.114	4.843	0.039	1.285(1.028~1.607)
肾小球病理分级	0.322	0.125	6.636	0.001	1.380(1.080~1.763)
eGFR	-0.249	0.100	6.200	0.001	0.780(0.641~0.948)
JKAP	-0.285	0.137	4.328	0.043	0.752(0.575~0.984)
CDC42	-0.298	0.142	4.404	0.041	0.743(0.562~0.981)
常数项	-2.156	0.824	6.827	0.009	—

注:—表示无数据。

表 4 血清 JKAP、CDC42 对 DN 患者预后不良的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	灵敏度	特异度	约登指数	P
JKAP	0.848	0.796~0.886	29.82 $\mu\text{g/L}$	0.782	0.808	0.590	<0.001
CDC42	0.844	0.802~0.895	111.02 $\mu\text{g/L}$	0.751	0.822	0.573	<0.001
2 项联合	0.905	0.863~0.952	—	0.907	0.784	0.691	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨论

糖尿病是全球范围内常见的重大公共健康问题,目前全球成人糖尿病患者约为 5.37 亿例,其中 T2DM 占 90%^[1]。DN 是 T2DM 常见且致残、致死率较高的微血管并发症,起病隐匿,早期临床症状不典型^[9-10]。临床研究表明,20%~50% 的 DN 患者最终可进展为终末期肾病,需长期透析或接受肾移植等肾脏替代治疗,严重影响患者生活质量,并造成沉重的家庭及社会经济负担^[11-12]。因此,探讨能够预测 DN 患者预后不良的新型生物标志物,对于疾病的早期干预、个体化治疗及改善临床预后具有重要的临床意义。

JKAP(又称双特异性磷酸酶 22)能够通过去磷酸化丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸残基,抑制 p38、细胞黏附激酶等多种蛋白激酶及转录因子的活性,从而调控免疫反应、炎症反应及肾脏纤维化等生物学过程^[13-14]。已有研究表明,JKAP 表达缺失可激活 Sma 和 Mad 相关蛋白 2/3 与丝裂原活化蛋白激酶信号通路,促进人脐静脉内皮细胞的间质转化和纤维化,进而诱发心肌、肾脏等器官的组织纤维化^[15]。本研究结果显示, DN 患者血清 JKAP 水平降低,与文献[16]报道一致。血清 JKAP 水平降低可能与糖尿病患者体内氧化应激加剧密切相关。研究发现,高血糖状态可诱导血管内皮细胞发生氧化应激损伤,产生大量 ROS,而 ROS 可抑制肝脏中 JKAP 的表达,从而加重肝、肾等器官的纤维化进程^[4]。此外,本研究观察到研究组血清 JKAP 水平低于疾病对照组。JKAP 作为一种负向调

控 T 细胞活化的磷酸酶,其低表达状态提示 DN 患者体内存在系统性免疫抑制功能减退^[17]。在生理状态下,JKAP 通过去磷酸化并失活淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶、c-Jun 氨基末端激酶等关键信号分子,抑制 T 细胞的过度活化。JKAP 的下调可能导致 T 细胞,尤其是 CD4⁺ T 细胞受体信号通路被过度激活,从而引发辅助性 T 细胞(Th)1 和 Th17 等促炎性 T 细胞亚群的异常活化和扩增,这已被研究证实是 DN 免疫炎症的核心环节^[3]。本研究结果显示,预后不良组血清 JKAP 水平低于预后良好组,可能是因为 JKAP 抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞过度增殖、纤维化及炎症反应,从而延缓 DN 的发生与发展。有研究发现,JKAP 可通过抑制 T 细胞中淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶活性,减少 T 细胞介导的自身免疫反应,减轻肾脏免疫介导性病理损伤^[18]。此外,JKAP 水平降低可增强糖尿病患者肾组织中 Th1 与 Th17 的浸润,抑制 Th2 的浸润,从而促进炎症因子的释放和聚集,导致肾小球与肾小管结构损伤,加剧蛋白尿症状^[14]。本研究发现,血清 JKAP 水平升高是 DN 患者预后不良的保护因素($P<0.05$)。分析其原因,高糖诱导足细胞凋亡在 DN 的病理中起着至关重要的作用,JKAP 表达可激活 c-Jun 氨基末端激酶信号通路,延缓高糖诱导的足细胞凋亡,抑制 DN 病情进展^[19]。同时,T 细胞中 JKAP 表达缺失会促进补体成分、可溶性细胞间黏附分子-1 及血管细胞黏附分子-1 的表达,诱导肾组织中单核细胞浸润,加重肾小球损伤和萎缩,加剧蛋白尿症状,进而导致预后不良^[20]。

CDC42 是 Rho 家族的一种小 GTP, 具有高度同源性和保守性, 参与调节细胞极性、肌动蛋白丝状伪足的形成和细胞周期进程^[21-22]。已有研究表明, CDC42 作为一种分子“开关”, 可通过其 GTP 活性参与胰岛素的分泌及胰岛 β 细胞的增殖, 在维持胰岛功能与机体糖代谢稳态中发挥关键作用^[23]。本研究结果显示, 与疾病对照组、对照组相比, 研究组血清 CDC42 水平降低, 与既往动物实验的研究结果一致^[24], 但该研究未能在 DN 患者血清中进行验证, 结论可能存在一定的偏倚。动物实验研究表明, DN 小鼠足细胞中 CDC42 表达下调可促进 c-Jun 氨基末端激酶的磷酸化激活, 诱导促凋亡蛋白 Bax 及活化型 caspase-3 表达上调, 同时抑制抗凋亡蛋白 B 淋巴瘤细胞瘤-2 表达, 诱导肾小球足细胞凋亡, 从而加速 DN 的发生、发展^[25]。研究表明, CDC42 能激活蛋白激酶 B 和细胞外信号调节激酶通路, 抑制肾小管上皮细胞纤维化和炎症反应, 同时下调肾脏中纤维连接蛋白、转化生长因子 β_1 和 I 型胶原蛋白的表达, 缩小肾小球体积、降低基底膜厚度和减少肾脏炎症细胞浸润, 减轻 DN 肾脏病理损伤^[24]。此外, CDC42 还是调控葡萄糖诱导胰岛素分泌的关键因子, 有助于维持血糖稳态。有研究指出, 敲除胰岛 β 细胞中 CDC42 基因可抑制细胞外信号调节激酶 1/2 及神经元分化因子 1 通路, 进而抑制胰岛素的合成与分泌, 加重高血糖状态下的肾脏损伤^[26]。本研究进一步发现, 血清 CDC42 水平升高是 DN 患者预后不良的保护因素 ($P < 0.05$), 提示 CDC42 是新的评估 DN 患者预后的血清标志物。分析其原因, CDC42 可改善血管内皮通透性, 减少尿蛋白排泄, 延缓病程进展, 改善患者预后。有研究在糖尿病患者的视网膜血管内皮细胞及组织中观察到 CDC42 水平下降, 继而导致其下游紧密连接蛋白如闭锁小带蛋白 1 及血管内皮钙黏附蛋白表达减少, 增加血管渗漏, 进而加重糖尿病视网膜病变的神经血管损伤^[27-28]。此外, 动物研究表明, 通过抗 CD47 抗体治疗糖尿病小鼠可激活胰岛 β 细胞内 CDC42 的活性, 促进胰岛素颗粒分泌与释放, 提高葡萄糖清除率与增强胰岛素敏感性, 从而延缓包括 DN 在内的糖尿病慢性并发症的发生与进展, 提高小鼠的生存率^[29-30]。本研究还提示, 相比于血清 JKAP 与 CDC42 单独检测, 2 项指标联合检测对 DN 患者预后不良具有更高的预测价值。其可能机制在于 2 项指标通过不同的信号通路发挥肾脏保护作用: JKAP 主要通过调控 c-Jun 氨基末端激酶通路, 抑制免疫炎症反应; CDC42 则通过激活蛋白激酶 B 通路, 促进胰岛素分泌, 改善高血糖状态, 减轻肾脏损伤^[19, 25]。

综上所述, DN 患者血清 JKAP 与 CDC42 水平均下降, 并与预后不良密切相关, JKAP 与 CDC42 可作为预测 DN 患者预后不良的标志物, 从而为早期识别高风险患者提供新的依据。本研究亦存在一定局限性。首先, 样本量相对有限, 结论的代表性和推广性

尚需通过更大规模、多中心的临床研究进一步验证。其次, 尽管本研究揭示了 JKAP 与 CDC42 与 DN 患者预后不良的关联, 但尚未深入探讨其在 DN 发生、发展中的具体分子机制。未来应结合细胞及动物实验, 进一步阐明其在 DN 发病机制中的作用路径, 从而为临床干预提供理论依据和潜在靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 杨亮: 研究方案的概念设计与技术路线制订、论文撰写; 陈长云: 协助绘制统计图表、整理文献、论文修改; 骆强: 参与试验方法优化、验证试验数据的准确性与可重复性, 审核论文整体逻辑、数据真实性及结论科学性。

参考文献

- [1] SAMSU N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *Bio Med Res Internat*, 2021, 2021: 1497449.
- [2] SELBY N M, TAAL M W. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22: 3-15.
- [3] YANG Q, ZHUANG J, CAI P, et al. JKAP relates to disease risk, severity, and Th1 and Th17 differentiation in Parkinson's disease [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(9): 1786-1795.
- [4] GE C X, TAN J, DAI X L, et al. Hepatocyte phosphatase DUSP22 mitigates NASH-HCC progression by targeting FAK [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5945.
- [5] HU X R, GAN L, TANG Z W, et al. A natural small molecule mitigates kidney fibrosis by targeting CDC42-mediated GSK-3 β / β -catenin signaling [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(13): e2307850.
- [6] UMBAYEV B, SALIEV T, SAFAROVA Y Y, et al. The role of CDC42 in the insulin and leptin pathways contributing to the development of age-related obesity [J]. *Nutrients*, 2023, 15(23): 4964-4978.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.
- [8] 冯绮琪, 司美君, 周静, 等. 糖尿病肾病病理分型与预后的联系 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(9): 641-647.
- [9] 胡斌, 宗慧敏, 张青, 等. 免疫功能与系统免疫炎症指数检测在 2 型糖尿病患者并发肾病中的诊断价值 [J]. *国际免疫学杂志*, 2025, 48(5): 544-549.
- [10] 韦唯, 汤晶. 血清 URH、VASH-1、ATG7 水平与

- 2 型糖尿病肾病患者病情程度及肾功能指标的相关性[J]. 中南医学科学杂志, 2025, 53(2): 365-368.
- [11] SAGOO M K, GNUDI L. Diabetic nephropathy: an overview[J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2067:3-7.
- [12] 吴小梅, 石彩凤, 周阳, 等. 2 型糖尿病患者生存质量及其与糖尿病肾病发病的关系[J]. *山东医药*, 2022, 62(27):77-79.
- [13] ZHANG J L, YANG J, HU J C, et al. Clinical value of serum JKAP in acute ischemic stroke patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(4): e24270.
- [14] 边娜, 刘倩, 孙旸园. 血清 claudin-5、JKAP 在帕金森病患者中的表达水平及临床意义[J]. *中国临床新医学*, 2025, 18(2):153-158.
- [15] CHEN L, SU H Y, TAO Z K, et al. DUSP22 ameliorates endothelial-to-mesenchymal transition in HUVECs through Smad2/3 and MAPK signaling pathways[J]. *Cardiovasc Ther*, 2024, 2024:5583961.
- [16] TONG M L, GU C R, YU Q Z, et al. Serum JKAP reflects Th2 and Th17 cell levels, and diabetic nephropathy risk and severity in diabetes mellitus patients[J]. *Biomark Med*, 2023, 17(17):701-710.
- [17] XU F T, LING Y, WEI H X, et al. BMSC exosomes deliver JKAP to restore Th17/Treg balance via AKT/ERK, alleviating rheumatoid arthritis[J]. *iScience*, 2025, 28(7):112832.
- [18] CHEN M H, CHUANG H C, YEY Y C, et al. Dual-specificity phosphatases 22-deficient T cells contribute to the pathogenesis of ankylosing spondylitis[J]. *BMC Medicine*, 2023, 21(1):46.
- [19] SUN L, TU J X, CHEN X W, et al. JNK pathway-associated phosphatase associates with rheumatoid arthritis risk, disease activity, and its longitudinal elevation relates to etanercept treatment response[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(4):e23709.
- [20] CHUANG H C, CHEN Y M, HUNG W T, et al. Downregulation of the phosphatase JKAP/DUSP22 in T cells as a potential new biomarker of systemic lupus erythematosus nephritis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(36):57593-57605.
- [21] MURPHY N P, BINTI AHMAD MOKHTAR A M, MOTT H R, et al. Molecular subversion of Cdc42 signalling in cancer[J]. *Biochem Soc Trans*, 2021, 49(3):1425-1442.
- [22] 贾聚娟, 马海峰, 郝光. 缺血性脑卒中患者的外周血 CDC42 表达水平、炎症相关 Th 和细胞因子水平及其与神经功能缺损、焦虑/抑郁及认知功能障碍程度的相关性[J]. *广西医学*, 2023, 45(15):1789-1793.
- [23] UMBAYEV B, SAFAROVA YANTSEN Y, YERMEKOVA A, et al. Role of a small GTPase CDC42 in aging and age-related diseases[J]. *Biogerontology*, 2023, 24(1):27-46.
- [24] ZHAO N, FENG C, ZHANG Y, et al. Cell division cycle 42 improves renal functions, fibrosis, Th1/Th17 infiltration and inflammation to some degree in diabetic nephropathy[J]. *Inflammation*, 2024, 11(13):10753-10764.
- [25] JIANG S, XU C M, YAO S, et al. CDC42 up-regulation under high glucose induces podocyte apoptosis and impairs β -cell insulin secretion[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13:905703.
- [26] HE X Q, WANG N, ZHAO J J, et al. Specific deletion of CDC42 in pancreatic β cells attenuates glucose-induced insulin expression and secretion in mice[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 518:111004.
- [27] XU Y, PENG Y, WU X, et al. VEGF-B prevents chronic hyperglycemia-induced retinal vascular leakage by regulating the CDC42-ZO1/VE-cadherin pathway[J]. *FASEB J*, 2024, 38(17):7001-7009.
- [28] LEE C, KIM M J, KUMAR A, et al. Vascular endothelial growth factor signaling in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic perspectives[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1):170.
- [29] GHIMIRE K, KALE A, LI J, et al. A metabolic role for CD47 in pancreatic beta cell insulin secretion and islet transplant outcomes[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(717):2387-2398.
- [30] KALE A, AZAR M, CHENG V, et al. Regulating islet stress responses through CD47 activation[J]. *Diabetologia*, 2025, 68(6):1279-1297.

(收稿日期:2025-08-20 修回日期:2025-12-18)

(编辑:熊欣然 廖薇薇)