

## 血清 PEDF 及 PEDF 基因启动子区多态性与 2 型糖尿病患者微量白蛋白尿的相关性

黄文森<sup>1</sup>, 施亚雄<sup>2\*</sup>, 杨鑫娜<sup>2</sup>, 林莞蓉<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>泉州医学高等专科学校内科学教研室, 福建 泉州 362000; <sup>2</sup>福建医科大学附属第二医院内分泌科, 福建 泉州 362000)

**[摘要]** 目的: 探讨福建地区汉族 2 型糖尿病患者血清色素上皮衍生因子水平 (pigment epithelium-derived factor, PEDF) 及 PEDF 基因启动子区 rs1294385 单核苷酸多态性与微量白蛋白尿的关系。方法: 471 例 2 型糖尿病患者根据尿白蛋白/肌酐比值 (urinary albumin to creatinine ratio, UACR) 分为正常组 (UACR < 30  $\mu\text{g}/\text{mg}$ , NAU 组) 246 例、微量白蛋白尿组 (30  $\mu\text{g}/\text{mg}$   $\leq$  UACR < 300  $\mu\text{g}/\text{mg}$ , MAU 组) 225 例, 使用 PCR-RFLP 方法检测 PEDF 基因启动子区 rs1294385 的多态性, 同时检测血清 PEDF 水平及空腹血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白、血脂等指标。结果: MAU 组的血清 PEDF 水平高于 NAU 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 偏相关分析显示血清 PEDF 水平与 UACR 呈正相关 ( $P < 0.05$ ); PEDF 基因启动子区 rs1294385 的基因型 (GG 型、GA 型和 AA 型) 和等位基因 (G/A) 在 NAU、MAU 两组间的分布存在差异, 且差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); GA 基因型出现微量白蛋白尿的风险是 GG 基因型的 1.838 倍, GA+AA 基因型出现微量白蛋白尿的风险是 GG 基因型的 1.862 倍, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 2 型糖尿病患者血清 PEDF 水平随微量白蛋白尿的出现而增高; 福建地区汉族 2 型糖尿病患者 PEDF 基因启动子区 rs1294385 多态性与微量白蛋白尿明显相关, 携带 A 等位基因可能增加 2 型糖尿病患者发生微量白蛋白尿的机率。

**[关键词]** 色素上皮衍生因子; 单核苷酸多态性; 2 型糖尿病; 微量白蛋白尿

**[中图分类号]** R587.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2015)09-1216-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20150906

## Association of serum pigment epithelium-derived factor and polymorphism in promoter region of pigment epithelium-derived factor gene with microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus patients

Huang Wensen<sup>1</sup>, Shi Yaxiong<sup>2\*</sup>, Yang Xinna<sup>2</sup>, Lin Wanrong<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Quanzhou Medical College, Quanzhou 362000; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, the Second Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the relationship between serum pigment epithelium-derived factor (PEDF) level, PEDF gene polymorphism in promoter region rs1294385 and microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus (T2DM) of Fujian Han population. **Methods:** According to urinary albumin to creatinine ratio (UACR), 471 T2DM patients were divided into the normal albuminuria group (the NAU group, UACR < 30  $\mu\text{g}/\text{mg}$ ,  $n=246$ ) and the microalbuminuria group (the MAU group, 30  $\mu\text{g}/\text{mg}$   $\leq$  UACR < 300  $\mu\text{g}/\text{mg}$ ,  $n=225$ ). The PEDF gene rs1294385 G  $\rightarrow$  A polymorphism was measured based on polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Meanwhile, serum PEDF level, fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and blood lipid were measured. **Results:** The level of serum PEDF in the MAU group was significantly higher than that in the NAU group ( $P < 0.05$ ). According to partial correlation analysis, serum PEDF level was positively related with UACR ( $P < 0.05$ ). There were significant differences between the frequencies of PEDF gene rs1294385 G  $\rightarrow$  A genotype (GG genotype, GA genotype and AA genotype) and allele (G/A) of the NAU group and those of the MAU group ( $P < 0.05$ ). The risk ratio of GA genotype carriers suffering microalbuminuria was 1.838 times higher than that of GG genotype, while the risk ratio of GA and AA genotype carriers suffering microalbuminuria was 1.862 times higher than that of GG genotype ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Elevation of serum PEDF level is in accordance with the development of microalbuminuria in T2DM patients. Gene polymorphism in promoter region

**[基金项目]** 福建省教育厅科技项目 (JA13396, JB13086)

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: shi\_yaxiong@163.com

rs1294385 G→A of PEDF gene is closely related with microalbuminuria in T2DM patients of Fujian Han population. Moreover, T2DM patients with carriers of the A allele gene may have a higher risk of suffering from microalbuminuria.

[Key words] pigment epithelium-derived factor; single nucleotide polymorphism; type 2 diabetes mellitus; microalbuminuria

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(09): 1216-1220]

糖尿病肾病是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)常见的慢性并发症,在 T2DM 人群的发病率约为 20%,也是 T2DM 患者的主要死亡原因之一。早期糖尿病肾病的特征为尿中的白蛋白排泄轻度增加,即出现持续微量白蛋白尿,其可进一步发展至临床糖尿病肾病,最终发生肾功能衰竭<sup>[1-2]</sup>,故早期发现和诊断微量白蛋白尿有重要临床意义。色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)是一种多功能的脂肪因子,与代谢综合征、糖尿病、肥胖症及动脉粥样硬化等代谢性疾病密切相关<sup>[3]</sup>。而血清 PEDF 水平及 PEDF 基因启动子区多态性与 T2DM 患者微量白蛋白尿的相关性研究目前国内外研究尚少。本研究通过测定福建地区汉族 T2DM 患者血清 PEDF 水平及 PEDF 基因启动子区 rs1294385 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP),旨在探讨其与 T2DM 患者发生微量白蛋白尿之间的关系。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

按照 1999 年世界卫生组织糖尿病专家委员会制定的糖尿病的诊断标准<sup>[4]</sup>,选择 2012 年 7 月—2014 年 8 月在福建医科大学附属第二医院(泉州医学高等专科学校教学医院)内分泌科住院的 T2DM 汉族患者 471 例。根据尿白蛋白/肌酐比值(urinary albumin to creatinine ratio, UACR)将 T2DM 患者分为两组:①正常白蛋白尿组(NAU 组),UACR<30 μg/mg, 246 例,男 138 例,女 108 例,年龄(53.96 ± 11.62)岁;②微量白蛋白尿组(MAU 组)225 例,30 μg/mg ≤ UACR<300 μg/mg,男 122 例,女 103 例,年龄(55.21 ± 12.21)岁。两组间性别、年龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。排除标准:①1 型糖尿病或其他特殊类型糖尿病;②妊娠或哺乳期妇女及长期服用避孕药的女性糖尿病患者;③酮症酸中毒、高血糖高渗综合征及其他糖尿病急性并发症;④大量白蛋白尿(UACR>300 μg/mg)的糖尿病肾病患者;⑤严重心、脑、肝、肾功能损害,合并严重感染或近期有创伤、手术(6 个月内);⑥长期使用糖皮质激素、细胞毒性药物、免疫抑制剂治疗者;⑦其他常见的内分

泌疾病,如甲状腺功能异常、肾上腺功能和腺垂体功能异常等;⑧严重的全身性疾病、系统性疾病、恶性肿瘤及其他各种肾脏疾病;⑨2 或 3 级高血压患者;⑩近期口服 ACEI 或 ARB 类降压药的患者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床生化指标检测

清晨 8:00—9:00 时测量右上臂肱动脉收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)2 次,取其平均值。受试者的身高、体重、腰围、臀围由专人测定,并计算体重指数(body mass index, BMI)、腰臀比(waist hip rate, WHR)。空腹取肘静脉血,全自动生化分析仪(Beckman 公司,美国)测定甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、血肌酐(creatinine, CRE)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG);高压液相色谱法检测糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c);化学发光法测定空腹胰岛素(fasting insulin, FINS);双抗夹心 ELISA 法定量测定血清 PEDF(批内 CV<10%,批间 CV<12%,Cloud-Clone 公司,美国)。留取晨尿,测定尿白蛋白和肌酐,通过免疫散射比浊法测定尿白蛋白,并计算 UACR。BMI=体重(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>),WHR=腰围/臀围,稳态模型胰岛素抵抗指数(the homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)=空腹血糖×空腹胰岛素/22.5。

#### 1.2.2 PEDF 基因多态性检测

应用基因组 DNA 提取试剂盒(Tianggen 公司,美国)提取全血 DNA 并进行 PCR 扩增。从 Genbank 中查取人 PEDF 基因序列,用 Prime 5.0 软件进行在线引物设计,由英杰生命技术有限公司合成引物,上游引物为 5'-CTACAGGTGCGCGCCAAC-3',下游引物为 5'-CTAAGGCGCACACATTTGCACA-3'。PCR 反应条件:94℃预变性 3 min;94℃变性 30 s,63℃退火 30 s,72℃延伸 1 min,循环 37 次;最后 72℃延伸 5 min。将 PCR 产物用限制性内切酶 *Hinc* II 酶切,37℃水浴 16 h 消化。行 2%琼脂糖凝胶电泳,采用凝胶成像分析仪分析,得出 rs1294385 的基

因分型结果:351 bp、280 bp 和 71 bp 均出现条带者为 GA 型(杂合子),280 bp 和 71 bp 两处出现条带者为 AA 型(变异纯合子),只有 351 bp 条带为 GG 型(无变异纯合子,图 1)。

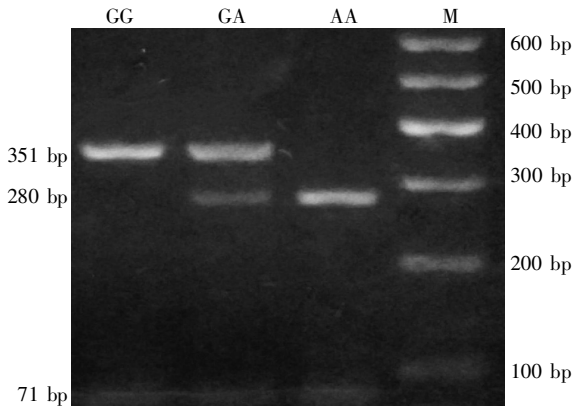


图 1 PEDF 基因启动子区 rs1294385G→A 基因型电泳结果  
Figure 1 Electropherogram showing the genotypes found at rs1294385G→A in promoter region of PEDF gene

1.3 统计学方法

应用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。计量资料

用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两样本 *t* 检验。计数资料组间比较用  $\chi^2$  检验。血清 PEDF 水平与 UACR、血肌酐的相关性采用偏相关分析。以 Hardy-Weinberg 平衡检验确定研究样本的群体代表性,各组基因型和等位基因的分布频率用  $\chi^2$  检验,相对风险度以比值比(odds ratio, OR)和 95%CI 表示。 $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NAU 组与 MAU 组的临床资料比较

MAU 组糖尿病病程、BMI、WHR、FPG、TG、LDL-C、HbA1c、HOMA-IR、血清 PEDF 水平均高于 NAU 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 1)。

2.2 偏相关分析

偏相关分析显示,校正性别、年龄、病程、BMI、WHR、血压、血脂、血糖、CRE、HOMA-IR 后,血清 PEDF 水平与 UACR 呈正相关( $r=0.368, P < 0.05$ );校正性别、年龄、病程、BMI、WHR、血压、血脂、血糖、UACR、HOMA-IR 后,血清 PEDF 水平与 CRE 呈弱相关( $r=0.200, P < 0.05$ )。

表 1 NAU 组与 MAU 组临床和生化数据比较

Table 1 Comparison between clinical and biochemical parameters of NAU(with normal albuminuria) group and that of MAU (with microalbuminuria) group

组别	例数(男/女)	年龄(岁)	糖尿病病程(年)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	WHR	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	FPG(mmol/L)
NAU 组	246(138/108)	53.96 ± 11.62	4.83 ± 3.34	24.43 ± 3.30	0.92 ± 0.06	126.50 ± 20.12	80.69 ± 10.81	9.07 ± 3.32
MAU 组	225(122/103)	55.21 ± 12.21	6.02 ± 3.66	25.11 ± 3.52	0.94 ± 0.07	128.13 ± 18.31	81.08 ± 10.32	9.99 ± 3.60
<i>t</i> 或 $\chi^2$ 值	0.167 <sup>a</sup>	1.138	3.689	2.164	3.337	0.917	0.400	2.885
<i>P</i> 值	0.683	0.256	<0.001	0.031	0.001	0.360	0.690	0.004

组别	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	CRE( $\mu$ mol/L)	HbA1c(%)	HOMA-IR	PEDF( $\mu$ g/mL)
NAU 组	1.74 ± 1.05	5.23 ± 1.27	1.18 ± 0.35	3.27 ± 1.09	65.07 ± 14.65	8.72 ± 2.12	4.13 ± 3.08	4.71 ± 0.92
MAU 组	1.99 ± 1.08	5.28 ± 1.30	1.13 ± 0.38	3.48 ± 1.12	66.24 ± 16.57	9.16 ± 2.32	4.80 ± 3.02	5.40 ± 0.96
<i>t</i> 或 $\chi^2$ 值	2.546	0.422	-1.486	2.061	0.813	2.151	2.380	7.963
<i>P</i> 值	0.011	0.673	0.138	0.040	0.417	0.032	0.018	<0.001

a:  $\chi^2$  值。

2.3 基因型分析

2.3.1 Hardy-Weinberg 吻合度检验

采用 HWE 软件进行 Hardy-Weinberg 吻合度检验,在 NAU、MAU 两组中 PEDF 基因 rs1294385 基因型个体数的观察值和期望值差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明该位点在本研究人群中的基因频率符合 Hardy-Weinberg 平衡,本研究群体具有群体代表性。

2.3.2 基因型和等位基因的分布频率

PEDF 基因启动子区 rs1294385 的基因型(GG、GA 和 AA 型)和等位基因(G/A)在 NAU、MAU 两组

间的分布存在差异,有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 2)。

2.4 T2DM 患者中 PEDF 基因 rs1294385 SNP 与微量白蛋白尿的风险分析

T2DM 患者 PEDF 基因启动子区 rs1294385GA 基因型比 GG 基因型更易出现微量白蛋白尿,风险差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),前者为后者的 1.838 倍;GA+AA 基因型比 GG 基因型更易出现微量白蛋白尿,风险差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),前者为后者的 1.862 倍;但 AA 基因型和 GA 基因型、AA 基因型和 GG 基因型相比,出现微量白蛋白尿的风险差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表 3)。

表 2 NAU 组与 MAU 组基因型和等位基因的分布频率

Table 2 Comparison between genotype and allele frequencies of NAU (with normal albuminuria) group and that of MAU (with microalbuminuria) group [n(%)]

组别	例数	基因型			$\chi^2$ 值	P 值	等位基因			
		GG	GA	AA			G	A	$\chi^2$ 值	P 值
NAU 组	246	173(0.703)	62(0.252)	11(0.045)	10.440	0.005	408(0.829)	84(0.171)	10.149	0.001
MAU 组	225	126(0.560)	83(0.369)	16(0.071)			335(0.744)	115(0.256)		

表 3 T2DM 患者中 PEDF 基因 rs1294385 SNP 与微量白蛋白尿的风险分析

Table 3 The risk of incidence of microalbuminuria in T2DM and the SNP of PEDF gene rs1294385

基因型比较	$\chi^2$ 值	P 值	OR 值(95%CI)
AA 与 GA	0.038	0.846	1.087(0.471~2.505)
AA 与 GG	2.952	0.086	1.997(0.896~4.450)
GA 与 GG	8.937	0.003	1.838(1.231~2.745)
GA+AA 与 GG	10.403	0.001	1.862(1.274~2.722)

### 3 讨论

PEDF 为一种多功能蛋白,在体内由眼、肾等多个脏器合成<sup>[5]</sup>,但有研究表明肝脏和脂肪细胞是其合成的主要来源<sup>[6-7]</sup>。国外学者通过对 T2DM 患者平均 4 年的随访观察,发现 T2DM 患者肾脏损伤时血清 PEDF 水平可代偿性升高,认为血清 PEDF 能够预测肾脏功能的衰退和微量白蛋白尿的进展<sup>[8]</sup>。而本研究结果亦表明微量白蛋白尿组(MAU 组)的血清 PEDF 水平较正常白蛋白尿组(NAU 组)明显升高,且进一步行偏相关分析显示血清 PEDF 水平与 UACR 呈正相关,血清 PEDF 水平的升高可能与肾脏 PEDF 表达不足,促进肝脏、脂肪细胞等其他组织代偿性合成增多从而发挥对肾脏的保护作用有关,因此血清 PEDF 升高有可能成为早期诊断微量白蛋白尿的一个新指标。而偏相关分析显示血清 PEDF 水平与血 CRE 仅呈弱相关,考虑与研究对象有关,因为 T2DM 患者在正常白蛋白尿阶段和微量白蛋白尿阶段血 CRE 尚无明显升高。代偿合成增多的血清 PEDF 对微量白蛋白尿阶段的糖尿病肾脏可能具有的保护作用是通过抗血管生长、抗纤维化、抗氧化应激等多方面作用来实现的<sup>[9-15]</sup>。

本研究结果提示 MAU 组的 BMI、WHR、HOMA-IR、HbA1c、TG、LDL-C 明显高于 NAU 组,说明肥胖特别是腹型肥胖的 T2DM 患者更易出现微量白蛋白尿,MAU 组患者较 NAU 组血糖控制更差,更易出现脂代谢紊乱,胰岛素抵抗更明显。而国内冯玲等<sup>[16]</sup>学者也提出代表胰岛素抵抗最明显的高甘油三酯血症-腰围表型是 T2DM 患者合并早期糖

尿病肾病的独立危险因素,其尿微量白蛋白较非高甘油三酯血症-腰围表型组明显升高。

PEDF 为单基因编码,属于丝氨酸蛋白酶抑制剂(serine protease inhibitor,Serpin)基因家族,其基因全长 15.6 kb,定位于人类第 17 号染色体的短臂末端(17p13.1),由 8 个外显子和 7 个内含子组成<sup>[17]</sup>。目前关于 T2DM 患者 PEDF 基因多态性的研究主要集中在其与胰岛素抵抗和糖尿病视网膜病变的相关性。Böhm 等<sup>[18]</sup>通过对 1 974 例具有 T2DM 风险性的欧洲白种人进行研究发现 PEDF 基因 rs12603825 SNP 与全身肥胖、肥胖相关的胰岛素抵抗和血清瘦素水平有关。Uthra 等<sup>[19]</sup>对南印度人 PEDF 基因外显子 4 的多态性进行研究,无法证实其对预防发生糖尿病视网膜病变有作用。Iizuka 等<sup>[20]</sup>则发现 PEDF 基因启动子区 rs1294385 SNP 与糖尿病视网膜病变有关。而对于同样属于糖尿病微血管病变的糖尿病肾病,特别是微量白蛋白尿阶段的早期糖尿病肾病与 PEDF 基因启动子区 SNP 位点的相关性研究目前国内外尚少,故本研究选取 PEDF 基因启动子区 rs1294385 SNP,探索其与 T2DM 患者微量白蛋白尿的相关性。

rs1294385 为 PEDF 基因转录起始点上游 358 bp 处存在的 G→A 单个碱基置换,研究表明 MAU 组基因型和等位基因的分布频率与 NAU 组相比差异均存在统计学意义,MAU 组携带 A 等位基因的频率明显高于 NAU 组,提示 PEDF 基因-358G→A 位点多态性可能与 T2DM 患者微量白蛋白尿的发生发展有关。而进一步进行的风险性分析表明 T2DM 患者 PEDF 基因启动子区基因 rs1294385 GA 基因型发生微量白蛋白尿的风险性增高,是 GG 基因型的 1.838 倍;A 等位基因携带者(GA+AA 基因型)比 GG 基因型更易出现微量白蛋白尿,风险性前者为后者的 1.862 倍。这说明携带 A 等位基因可能提高 T2DM 患者发生微量白蛋白尿的风险性。而 AA 基因型与 GG 基因型相比,出现微量白蛋白尿的风险差异无统计学意义,考虑可能与 AA 基因型的例数较少有关。

总之,通过本研究提示血清 PEDF 水平在早期糖尿病肾病中明显升高,考虑为代偿性增多,可能对微量白蛋白尿阶段的糖尿病肾脏具有保护作用。PEDF 基因启动子区 rs1294385 携带 A 等位基因可能是 T2DM 患者发生微量白蛋白尿的危险因素,但 T2DM 发生微量白蛋白尿属于多基因遗传性疾病,其遗传方式远较单基因遗传病复杂,需要采用多中心、大样本包括更多基因标志在内的临床试验以进一步证实。

#### [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 (2013 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 893-942
- [2] Menon R, Mohd Noor FS, Draman CR, et al. A retrospective review of diabetic nephropathy patients during referral to the suburban nephrology clinic[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2012, 23(5): 1109-1114
- [3] Yamagishi SI, Matsui T. Pigment epithelium-derived factor(PEDF)and cardiometabolic disorders[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(14): 2377-2386
- [4] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 733-756
- [5] Awad AS, Gao T, Gvritshvili A, et al. Protective role of small pigment epithelium-derived factor (PEDF)peptide in diabetic renal injury[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 305(6): 891-900
- [6] Yamagishi SI, Matsui T, Kawaguchi T, et al. Pathophysiological role of pigment epithelium-derived factor(PEDF) in hepatic disorders[J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(19): 1995-2000
- [7] Borg ML, Andrews ZB, Duh EJ, et al. Pigment epithelium-derived factor regulates lipid metabolism via adipose triglyceride lipase[J]. *Diabetes*, 2011, 60(5): 1458-1466
- [8] Hui E, Yeung CY, Lee PC, et al. Elevated circulating pigment epithelium-derived factor predicts the progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11): 2169-2177
- [9] 吴桢珍, 查王健, 陈菲菲, 等. PEDF 对低氧状态下人支气管上皮细胞表达 VEGF 的影响[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2014, 34(4): 422-426
- [10] Fujimura T, Yamagishi S, Ueda S, et al. Administration of pigment epithelium-derived factor (PEDF)reduces proteinuria by suppressing decreased nephrin and increased VEGF expression in the glomeruli of adriamycin-injected rats[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(5): 1397-1406
- [11] Wang JJ, Zhang SX, Mott R, et al. Salutary effect of pigment epithelium-derived factor in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2006, 55(6): 1678-1685
- [12] Mao T, Chen H, Hong L, et al. Pigment epithelium-derived factor inhibits high glucose-induced JAK/STAT signalling pathway activation in human glomerular mesangial cells[J]. *Saudi Med*, 2013, 34(8): 793-800
- [13] Maeda S, Matsui T, Takeuchi M, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) inhibits proximal tubular cell injury in early diabetic nephropathy by suppressing advanced glycation end products (AGEs)-receptor(RAGE) axis[J]. *Pharmacol Res*, 2011, 63(3): 241-248
- [14] Ishibashi Y, Mtsui T, Ohta K, et al. PEDF inhibits AGE-induced podocyte apoptosis via PPAR-gamma activation[J]. *Microvasc Res*, 2013, 85(1): 54-58
- [15] Matsui T, Nishino Y, Ojima A, et al. Pigment epithelium-derived factor improves metabolic derangements and ameliorates dysregulation of adipocytokines in obese type 2 diabetic rats[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(4): 1094-1103
- [16] 冯玲, 赵伟, 郑晓, 等. 高甘油三酯血症-腰围表型与早期 2 型糖尿病肾病的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(5): 374-376
- [17] Kawaguchi T, Yamagishi SI, Sata M. Structure-function relationships of PEDF[J]. *Curr Mol Med*, 2010, 10(3): 302-311
- [18] Böhm A, Ordelheide AM, Machann J, et al. Common genetic variation in the SERPINF1 locus determines overall adiposity, obesity-related insulin resistance, and circulating leptin levels[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e34035
- [19] Uthra S, Raman R, Mukesh BN, et al. Protein kinase C beta (PRKCB1)and pigment epithelium derived factor (PEDF)gene polymorphisms and diabetic retinopathy in a south Indian cohort[J]. *Ophthalmic Genet*, 2010, 31(1): 18-23
- [20] Iizuka H, Awata T, Osaki M, et al. Promoter polymorphisms of the pigment epithelium-derived factor gene are associated with diabetic retinopathy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361(2): 421-426

[收稿日期] 2015-02-26