

骨膜蛋白在2型糖尿病肾病中的作用研究进展

王欣^{1*}, 孙文学², 马晓庆^{3#}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁市第一人民医院临床药学科, 山东 济宁

³济宁市第一人民医院内分泌科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年5月9日; 录用日期: 2026年6月3日; 发布日期: 2026年6月10日

摘要

糖尿病肾脏病(Diabetic Kidney Disease, DKD)是2型糖尿病微血管疾病的并发症, 是导致终末期肾病(End-Stage Renal Disease, ESRD)的主要诱因, 其进展严重损害患者的生活质量, 同时对生存预后产生不良影响。目前2型糖尿病肾病的发病机制尚未完全明确, 既往的研究多聚焦于糖代谢紊乱、炎症反应、肾素-血管紧张素系统激活以及细胞外基质代谢失衡等。近年研究表明骨膜蛋白(Periostin, POSTN)参与糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗等病理生理过程, 与糖尿病相关肾病的发生发展密切相关。综述了骨膜蛋白与2型糖尿病相关肾病之间的关系与机制, 以为DKD的诊治提供新的证据。

关键词

骨膜蛋白, 2型糖尿病肾病, 糖脂代谢, 纤维化

Research Progress on the Role of Periostin in Type 2 Diabetic Nephropathy

Xin Wang^{1*}, Wenxue Sun², Xiaoqing Ma^{3#}

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Clinical Pharmacy, Jining First People's Hospital, Jining Shandong

³Department of Endocrinology, Jining First People's Hospital, Jining Shandong

Received: May 9, 2026; accepted: June 3, 2026; published: June 10, 2026

Abstract

Diabetic Kidney Disease (DKD) is a microvascular complication of type 2 diabetes mellitus and a

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王欣, 孙文学, 马晓庆. 骨膜蛋白在2型糖尿病肾病中的作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 602-609. DOI: 10.12677/acm.2026.1662257

leading cause of end-stage renal disease (ESRD). Its progression severely impairs patients' quality of life and adversely affects survival prognosis. The pathogenesis of type 2 diabetic nephropathy remains incompletely understood. Previous studies have mostly focused on glucose metabolic disorders, inflammatory responses, activation of the renin-angiotensin system, and imbalance in extracellular matrix metabolism. Recent studies have shown that periostin (POSTN) participates in pathophysiological processes such as glucolipid metabolic disorders and insulin resistance, and is closely associated with the development and progression of diabetes-related kidney disease. It reviews the relationship and mechanisms between periostin and type 2 diabetes-related kidney disease, aiming to provide new evidence for the diagnosis and treatment of DKD.

Keywords

Periostin, Type 2 Diabetic Kidney Disease, Glucolipid Metabolism, Fibrosis

Copyright © 2026 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. 引言

全球性重大公共卫生问题中, 2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)占据重要地位, 其发病率始终在较高水平[1]。该疾病以胰岛素抵抗和相对胰岛素分泌不足为特征, 导致慢性高血糖状态, 这种持续的代谢紊乱可造成多器官、多系统的进行性损害[2]。在诸多并发症中, 糖尿病肾病(Diabetic kidney disease, DKD)是最常见且严重的微血管并发症之一, 已成为导致慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)乃至终末期肾病的主要病因, 给患者个体和社会医疗体系带来沉重负担。

骨膜蛋白是一种细胞外基质相关蛋白, 最初在成骨细胞中被发现, 生理状态下集中于需要结构支撑和动态平衡的组织(骨、牙周、心血管、皮肤等), 病理状态下(尤其是纤维化疾病)在受损组织的纤维化区域高表达[3]。近年来研究表明其在多种疾病的发生发展过程中发挥重要作用, 尤其是在纤维化疾病领域[4]。有研究提出它可能参与2型糖尿病肾病的病理过程, 并有望成为该疾病诊断和治疗的新靶点[3]。

2. 骨膜蛋白结构与生物学功能

骨膜蛋白(Periostin)是一种分泌型细胞外基质蛋白。其最初由 Takeshita 等人[5]在小鼠成骨细胞中克隆发现, 被命名为成骨特异性因子2, 其分子结构包含811个氨基酸残基。后来 Horiuchi 等[6]因其在骨膜和牙周韧带中特异性表达而将其命名为骨膜蛋白。该蛋白由 POSTN 基因编码, 分子量约为90 kD, 从结构组成来看, 包含一个富集半胱氨酸的区域(EMI 结构域)、一个四重区域(FAS-1 结构域)以及一个C端区域[7]。

骨膜蛋白在生理和病理状态下均扮演着重要角色。作为成束蛋白家族的重要成员, 骨膜蛋白广泛表达于骨、肾、心脏等组织, 具有维持细胞外基质稳定、介导细胞信号转导的双重功能[3]。最初研究发现, 它主要参与骨与牙齿的形成与发育, 对维持这些组织的结构具有基础作用[6]。作为成束蛋白家族成员, 其核心功能是维持细胞外基质的稳定并介导细胞信号转导, 从而调控细胞的粘附、迁移与分化[7][8]。骨膜蛋白是慢性肾脏病的新型标志物和介质[9]。在炎症和过敏反应中, 白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-13 (IL-13)等炎症细胞因子会诱导骨膜蛋白的表达[10]; 而在糖尿病肾病等代谢性损伤环境中, 其表达则能被高糖、TGF- β 1 等关键病理因子显著上调[8]。一旦表达, 骨膜蛋白不再仅仅是被动的基质成分, 它能

主动激活促纤维化信号通路。例如,在糖尿病肾病中,骨膜蛋白作为 TGF- β 1 的下游效应分子,可通过激活 p38-MAPK 信号通路,直接驱动肾小管上皮细胞发生上皮-间质转化,从而促进肾脏纤维化进程[8]。因此,骨膜蛋白是一个连接组织稳态、炎症反应与纤维化进程的多功能蛋白。

3. 骨膜蛋白在 2 型糖尿病肾脏疾病进程中的作用机制

骨膜蛋白的表达与水平变化,反映了从全身代谢紊乱到靶器官纤维化的连续过程。有临床实验证实,血清及尿液骨膜蛋白水平随糖尿病肾病分期进展而显著升高[11],与估算肾小球滤过率负相关,与尿蛋白、肾纤维化影像学指标正相关。其表达上调与脂肪肝严重程度也呈正相关,提示它可能是联系肥胖、胰岛素抵抗、脂代谢紊乱与多器官(肝、肾)纤维化的“代谢-纤维化”共性通路分子。

3.1. 代谢紊乱

骨膜蛋白在 DKD 中的作用不仅仅是肾脏的局部,它同时是将系统性代谢紊乱“传导”至肾脏的关键节点。骆媛媛等综述指出,骨膜蛋白在 2 型糖尿病及肥胖状态下表达升高,通过抑制 PPAR α 加重肝脏脂质沉积并参与胰岛素抵抗[12];Lu 等[13]开展的动物实验证实,骨膜蛋白通过与 α 6 β 4 整合素结合激活 JNK 这一通路,对过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 进行抑制,从而抑制肝脏脂肪酸氧化,导致脂质堆积。且基因敲除小鼠骨膜蛋白或给予骨膜蛋白中和抗体可显著改善代谢紊乱所致的病理状态;Bolton 等[14]首次发现骨膜蛋白在肥胖模型鼠的内脏脂肪细胞中特异性表达,而内脏脂肪组织堆积与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发生发展相关,进而揭示了骨膜蛋白与肥胖及 T2DM 的潜在联系;Zhu 等[15]通过病例对照研究表明,NAFLD 患者的血清骨膜蛋白水平高于非 NAFLD 者,骨膜蛋白与 NAFLD 的发生相关,且与胰岛素敏感性相关及炎症相关脂肪因子相关联;Amara 等[16]通过启动子分析与小干扰 RNA 敲除技术发现,TNF- α 和 IL-17 诱导骨膜蛋白 mRNA 表达上调呈剂量依赖性;通过酶联免疫吸附试验结果显示,妊娠期糖尿病组孕妇的血清骨膜蛋白水平显著高于正常对照组,且过氧化物酶体增殖物激活受体 α 水平明显低于正常对照组,骨膜蛋白可通过抑制 PPAR α 表达、激活 NF- κ B/TNF- α 介导的炎症反应,最终加重胰岛素抵抗[17]。Luo [18]等以 161 例患者作为研究对象,通过糖耐量与体质指数分组,结果显示肥胖和 T2DM 患者的血浆骨膜蛋白水平显著高于健康受试者,且骨膜蛋白与甘油三酯代谢、慢性炎症反应及胰岛素抵抗密切相关;临床研究一致发现,T2DM 患者(尤其合并肥胖者)循环血浆骨膜蛋白水平显著升高,且与空腹血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及炎症因子(TNF- α , IL-6)呈正相关[18] [19]。Cho 等[20]通过对比 POSTN 敲除小鼠与野生型小鼠的模型,并结合胰腺细胞实验进一步证明 POSTN 会损害胰岛 β 细胞功能,导致胰岛素分泌减少和高血糖,从而间接加重糖尿病肾损伤。因此,全身性的高血糖、脂代谢异常、胰岛素抵抗及慢性炎症共同推高了骨膜蛋白的系统性水平。这种循环水平的升高,连同肾脏局部因高糖等刺激产生的骨膜蛋白,协同激活了肾脏内在的 p38-MAPK、整合素等促纤维化通路,从而将全身代谢危险因素与肾脏靶器官损伤紧密联系起来[18] [20]。

3.2. 纤维化

肾脏纤维化是肾脏疾病进展的核心环节[21],糖尿病肾病中细胞外基质的积累会导致肾小管间质纤维化,进而引发不可逆的肾功能损伤[22],其中骨膜蛋白在损伤肾脏中作为强大的促炎和促纤维化效应分子,整合了多条上游刺激与下游通路。其表达受多种损伤信号诱导,包括高糖、TGF- β 1、血管紧张素 II,以及炎症激活的 NF- κ B 等促炎转录因子[8] [23]。有研究报道,实验性抑制骨膜蛋白可减轻肾纤维化[24]。骨膜蛋白是肾脏纤维化进程中的关键物质,Guerrot 等[25]在高血压肾病模型中发现其表达随疾病进展显著升高,且与血浆肌酐、蛋白尿等肾损伤核心指标强相关。此外,在人类慢性移植肾组织,于肾小管萎缩和间质纤维化区域观察到骨膜蛋白强烈表达,提示其可作为反映肾脏纤维化程度的潜在指标。

Prakoura 等[23]的研究揭示, NF- κ B 可诱导骨膜蛋白在肾脏组织中异常表达, 其与整合素- β 3 在损伤部位共定位, 通过激活下游 FAK/AKT 信号通路, 加剧炎症浸润、细胞外基质沉积及足细胞损伤。部分动物实验显示骨膜蛋白缺失仅能部分减轻纤维化, 无法完全阻断疾病进展, 提示骨膜蛋白只是纤维化通路中的一个环节, 而非决定性节点。此外, 高血压肾损伤、移植肾纤维化、DKD 模型中骨膜蛋白的表达趋势虽一致, 但上游调控通路并不完全相同, 将不同肾病模型的结论简单合并可能带来机制偏倚。

近年来有研究证明, 骨膜蛋白在多种慢性肾脏疾病中会发生异常表达, 且其表达量的高低, 能反映出肾间质纤维化的轻重以及肾功能的衰退程度。骨膜蛋白在肾脏中的表达具有明显的时空特异性, 仅在肾脏发育阶段的生肾区短暂出现。Ito 等[26]人的研究首次证实, 发育中的大鼠肾脏生肾区内存在大量骨膜蛋白, 初生大鼠肾脏的被膜下区域能检测到强烈的骨膜蛋白, 随着年龄的增长其含量逐渐下降, 成年大鼠肾脏中则完全检测不到该蛋白。骨膜蛋白在糖尿病肾病中可通过与 α v β 3 整合素结合诱导上皮间质转化、经 SMAD 通路促进胶原蛋白沉积, 同时结合细胞外基质成分并激活赖氨酰氧化酶以催化胶原蛋白交联, 共同促成肾脏纤维化[27]。在 BTBR ob/ob 突变小鼠模型中, NF- κ B/骨膜蛋白轴还可通过抑制成纤维细胞生长因子 1 (FGF1) 和生长分化因子 15 (GDF15) 的表达, 促进肾脏炎症和纤维化[28]。Cho 等[20]通过动物实验证实, 骨膜蛋白通过激活 TGF- β /Smad 及 p38-MAPK 信号通路, 直接上调胶原蛋白、 α -SMA 等纤维化标志物的表达。作为一种细胞外基质蛋白, 骨膜蛋白可被高糖、血管紧张素 II 及 TGF- β 1 等刺激诱导产生, 进而通过结合整合素(如 α v β 3)并激活下游信号通路(如 MAPK), 促进肾小管上皮细胞发生上皮-间质转化(EMT), 加速肾间质纤维化[8][23]。在 POSTN 基因敲除小鼠模型及 HK-2 细胞实验中也观察到, 骨膜蛋白的缺失可减弱上述信号通路的激活, 从而减少纤维化相关因子的产生[20]。临床研究显示, 2 型糖尿病肾病患者骨膜蛋白水平显著升高, 且与肾间质纤维化程度及肾功能下降呈正相关[29], 这些研究共同确立了骨膜蛋白在肾脏炎症-纤维化网络中的核心地位, 其表达水平与肾间质纤维化程度和肾功能下降密切正相关[3][29]。

3.3. 诱导上皮-间质转化

骨膜蛋白在糖尿病肾病(DKD)导致的肾小管上皮-间质转化(EMT)和肾间质纤维化中起着关键作用。Satirapoj 等[30]的研究首次证实, 骨膜蛋白能通过诱导 EMT 推动肾小管纤维化进程, 其尿液水平可作为监测 DKD 进展的高敏感性生物标志物。Prakoura 等[23]在肾毒性血清诱导的肾病模型中观察到, 促炎转录因子可上调骨膜蛋白表达。骨膜蛋白进一步驱动整合素- β 3 (其代表性受体)的表达, 并激活下游信号通路。在机制层面, Xiong 等[8]的研究证实, 在高糖联合高浓度 TGF- β 1 刺激下, 肾小管上皮细胞中骨膜蛋白显著表达, 这一过程具有葡萄糖浓度依赖性, 且 TGF- β 1 是关键介导因子。骨膜蛋白的上调伴随 EMT 标志物 α -SMA 表达上调和 E-Cadherin 表达下调, 此过程与 p38-MAPK 信号通路的激活相关。通过 siRNA 敲低骨膜蛋白后, p38 的磷酸化及 EMT 表型均被显著抑制, 明确了骨膜蛋白通过影响 p38-MAPK 通路参与 EMT 的机制[8]。Mael-Ainin 等[31]人发现, 在单侧输尿管梗阻(UUO)小鼠模型和高血压肾损伤大鼠模型中, 肾脏骨膜蛋白表达量升高。体外实验进一步证实, 转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)可通过剂量依赖性方式诱导肾上皮细胞中骨膜蛋白的表达, 同时下调上皮标志物 E-钙黏蛋白的表达, 进而刺激上皮间质转化(EMT)过程, 推动肾脏纤维化进展[31]。临床证据进一步强化了这一观点, 一项对 71 例 T2DM 患者的研究发现, 随着 DKD 从正常蛋白尿向大量蛋白尿进展, 血清骨膜蛋白水平显著升高, 且与上皮标志物 E-钙黏蛋白水平呈显著负相关[32]。在糖尿病肾病进展过程中, 肾脏组织中 TGF- β 的表达增加以及 TGF- β 诱导的上皮细胞向具有间质表型的细胞转化。在 TGF- β 的影响下, 足细胞可能获得间质特征(如表达 FSP-1、波形蛋白), 这种表型改变与细胞极性缺陷、黏附能力下降相关, 最终可能导致足细胞从基底膜脱落、丢失, 进而促进蛋白尿和肾小球硬化的发展[33][34]。而已有研究证实[31], TGF- β 可直接

诱导肾上皮细胞中骨膜蛋白表达,进而通过 EMT 促进纤维化,表明骨膜蛋白可能是 TGF- β 通路介导 DKD 进展的重要下游效应分子。通过 BTBR ob/ob 糖尿病小鼠模型,发现骨膜蛋白的高表达与 DKD 小鼠肾功能下降、肾损伤及纤维化程度加重显著相关, NF- κ B/骨膜蛋白轴可通过抑制 FGF1 和 GDF15 的表达与活性,促进肾脏炎症和纤维化进程[28]。

4. 骨膜蛋白对于 2 型糖尿病肾病的临床价值

4.1. 潜在生物标志物

2 型糖尿病患者尿骨膜蛋白水平较健康人群显著升高,其升高早于明显蛋白尿且与蛋白尿严重程度呈正相关,提示该指标可作为糖尿病肾病(DKD)早期诊断与进展评估的无创生物标志物[3] [11]。以血清骨膜蛋白 39.92 ng/mL 为截断值时,对早期 DKD 的诊断敏感度为 97.2%、特异度为 100% (AUC = 0.997),可用于早期识别肾纤维化[35]。Satirapoj 等[11]的临床队列在糖尿病肾病患者尿液中检出骨膜蛋白,2 型糖尿病患者中该指标升高与肾小球滤过率下降及白蛋白尿加重相关。Varatharajan 等[29]对 120 例糖尿病患者和 40 例健康对照的检测显示,正常白蛋白尿组尿骨膜蛋白已高于健康对照组,且随白蛋白尿分期进展(微量白蛋白尿至大量白蛋白尿)而逐级升高。与新兴肾小管损伤标志物 KIM-1、NGAL 相比,骨膜蛋白更偏重于反映纤维化与 ECM 重塑,而 KIM-1、NGAL 主要反映急性肾小管损伤与炎症[29]。因此,骨膜蛋白的独特价值在于早期评估纤维化趋势,而 KIM-1、NGAL 更适合监测急性肾损伤。其机制基础在于,DKD 等肾损伤状态下肾脏细胞重新表达骨膜蛋白,该蛋白水平与肾功能下降及病理严重程度相关,并通过整合素等信号通路驱动肾脏炎症与纤维化[11][36]。与临床广泛使用的尿白蛋白/肌酐比值(UACR)相比,骨膜蛋白的优势在于可在微量白蛋白尿前期即出现升高,能更早反映肾损伤;且 UACR 易受运动、感染、血压、发热等影响,而骨膜蛋白相对稳定。但骨膜蛋白不能替代 UACR,二者更多呈互补关系。因此,尿或血清骨膜蛋白检测可为 DKD 早期发现、分期及预后判断提供依据。

骨膜蛋白在健康肾脏中几乎不表达,但在肾损伤后被特异性诱导上调,这一特性使其成为具有潜力的 DKD 生物标志物。Satirapoj 等[30]发现,在多种实验模型(大鼠 5/6 肾切除、小鼠链脲佐菌素诱导糖尿病肾病及单侧输尿管梗阻)及慢性肾脏病患者肾活检组织中均观察到骨膜蛋白表达升高。多项临床研究显示,血清骨膜蛋白水平随 DKD 分期进展而升高,其水平与估算肾小球滤过率(eGFR)呈负相关,与尿白蛋白/肌酐比值(UACR)、肾阻力指数(RRI)及剪切波弹性成像(PSWE)等纤维化相关指标呈正相关[18] [35]。Guerrot 等[25]在高血压肾病的研究中发现,骨膜蛋白可作为肾纤维化的特异性标志物,在肾小管萎缩和间质纤维化区域强烈表达。罗俊婷等[19]指出,其随蛋白尿进展而升高的幅度与肾小管间质纤维化平行,作为早期肾损伤标志物的敏感性可能优于微量白蛋白。一项纳入 19 名健康对照者与 71 名糖尿病肾病(DKD)患者的研究证实,血清 E-钙黏蛋白及骨膜蛋白是与 DKD 发病机制及疾病分期密切相关的生物标志物[32]。目前,针对骨膜蛋白的酶联免疫吸附试验(ELISA)已实现临床转化,可通过外周血定量检测为 DKD 监测提供新手段[10]。肾组织分析显示,DKD 患者骨膜蛋白在肾小管间质区域(尤其是远曲小皮细胞)及硬化肾小球中表达显著上调,其表达量与肾损伤程度正相关[3] [8]。在蛋白尿性或非蛋白尿性慢性肾脏病患者尿液中可检出骨膜蛋白,而健康个体尿液中未检出,提示其可作为慢性肾脏病的尿液生物标志物[27]。上述证据表明,无论是循环水平还是肾脏局部表达,骨膜蛋白均可敏感反映 DKD 严重程度、纤维化进程及肾功能状态,是潜在可用于早期诊断、病情监测及预后评估的新型生物标志物[30]。

4.2. 潜在治疗靶点

骨膜蛋白作为肾功能损伤标志物的价值,在其他肾脏疾病模型中得到了进一步延伸和验证。Lu [13] 等将干扰骨膜蛋白的中和抗体给予 db/db 小鼠,从而改善肥胖小鼠的肝脂肪变性和高甘油三酯血症。进

而,我们认为骨膜蛋白可能成为脂肪肝和血脂异常的治疗靶点。一项针对肾移植受者的研究发现,唾液中的骨膜蛋白水平在移植肾功能正常者中显著高于移植肾失功者,而血清骨膜蛋白差异无统计学意义[37]。这一结果不仅提示骨膜蛋白与肾功能状态相关,更揭示了唾液骨膜蛋白可能成为一种全新的、无创监测肾功能的手段。尽管研究对象不同,但该结果为骨膜蛋白在糖尿病肾病等慢性肾脏病中的生物标志物角色提供了有力的间接依据[37]。此外,骨膜蛋白在胚胎期肾脏持续表达、在正常成人肾脏中几乎不表达的发育阶段特异性,印证了其在成人肾脏中重新出现是损伤和病理激活的标志,而非生理性活动[26]。

骨膜蛋白不仅是生物标志物,更是极具前景的治疗干预靶点。在动物模型中,通过反义RNA(如通过反义寡核苷酸)、基因敲除等手段抑制骨膜蛋白的表达,从而显著降低肾脏中促炎和促纤维化介质的水平,减轻肾脏炎症与纤维化,从而有效保护肾脏结构和功能[3][23][31]。Um等[38]研究发现,在TGF- β 1诱导下,骨膜蛋白在培养内髓集合管IMCD细胞中的细胞外基质合成中发挥了作用;通过DNA适配体(PA)抑制骨膜蛋白功能,就可逆转TGF- β 1诱导的细胞中细胞外基质积累;并且,PA治疗可抑制糖尿病小鼠模型的肾小管间质纤维化。这些发现为将骨膜蛋白作为糖尿病肾病药物开发的新靶点提供了重要的临床前依据。针对骨膜蛋白或其下游信号通路(如整合素信号)的抑制剂,理论上可以阻断其驱动的EMT、炎症浸润和细胞外基质沉积过程,从而延缓或阻止DKD的纤维化进展。目前所有干预研究均处于动物实验阶段,尚无人体临床试验证据。骨膜蛋白参与骨骼发育、伤口愈合、心血管稳态等生理过程,全身长期抑制可能带来骨骼异常、愈合延迟、心血管风险等安全性问题。同时,骨膜蛋白存在多种异构体,现有研究未区分亚型,靶向精准度不足,临床转化仍面临较大挑战。这为未来开发个体化、精准针对肾脏纤维化的治疗方法指明了新方向。

5. 总结与展望

综上所述,骨膜蛋白通过驱动代谢紊乱、激活纤维化通路等多重机制,深度参与糖尿病肾病发生与进展。尽管其作为新型生物标志物与治疗靶点的前景广阔,但真正迈向临床转化仍面临诸多挑战。现有研究大多停留在临床前阶段,或仅限于动物模型与小规模临床观察,尚缺乏大规模、多中心的前瞻性队列予以充分验证。未来,相关研究亟需着力于扎实的临床验证,以推动骨膜蛋白从颇具潜力的科研发现,转化为成熟的临床诊断工具与有效疗法。

参考文献

- [1] (2021) The Prevention of Diabetes Mellitus. *JAMA*, **325**, 190.
- [2] Accili, D., Deng, Z. and Liu, Q. (2025) Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, **21**, 413-426. <https://doi.org/10.1038/s41574-025-01114-y>
- [3] 杜晓洋, 刘昊凌. 骨膜蛋白与代谢相关性疾病的关系[J]. 医学综述, 2017, 23(15): 2913-2917.
- [4] Sen, K., Lindenmeyer, M.T., Gaspert, A., Eichinger, F., Neusser, M.A., Kretzler, M., et al. (2011) Periostin Is Induced in Glomerular Injury and Expressed De Novo in Interstitial Renal Fibrosis. *The American Journal of Pathology*, **179**, 1756-1767. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.06.002>
- [5] Takeshita, S., Kikuno, R., Tezuka, K. and Amann, E. (1993) Osteoblast-Specific Factor 2: Cloning of a Putative Bone Adhesion Protein with Homology with the Insect Protein Fasciclin I. *Biochemical Journal*, **294**, 271-278. <https://doi.org/10.1042/bj2940271>
- [6] Horiuchi, K., Amizuka, N., Takeshita, S., Takamatsu, H., Katsuura, M., Ozawa, H., et al. (1999) Identification and Characterization of a Novel Protein, Periostin, with Restricted Expression to Periosteum and Periodontal Ligament and Increased Expression by Transforming Growth Factor β . *Journal of Bone and Mineral Research*, **14**, 1239-1249. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.7.1239>
- [7] Thapa, N., Lee, B. and Kim, I. (2007) TGFBIp/betaig-h3 Protein: A Versatile Matrix Molecule Induced by TGF-beta. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **39**, 2183-2194. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.06.004>
- [8] Xiong, X., Feng, X. and Ding, Y. (2024) Periostin Induces Epithelial-Mesenchymal Transition via p38-MAPK Pathway

- in Human Renal Tubular Cells by High Glucose. *Immunity, Inflammation and Disease*, **12**, e70077. <https://doi.org/10.1002/iid3.70077>
- [9] Turczyn, A. and Pańczyk-Tomaszewska, M. (2021) The Role of Periostin in Kidney Diseases. *Central European Journal of Immunology*, **46**, 494-501. <https://doi.org/10.5114/cej.2021.110317>
- [10] Kii, I. (2019) Practical Application of Periostin as a Biomarker for Pathological Conditions. In: Kudo, A., Ed., *Periostin*, Springer, 195-204. https://doi.org/10.1007/978-981-13-6657-4_18
- [11] Satirapoj, B., Tassanasorn, S., Charoenpitakchai, M. and Supasyndh, O. (2015) Periostin as a Tissue and Urinary Biomarker of Renal Injury in Type 2 Diabetes Mellitus. *PLOS ONE*, **10**, e0124055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124055>
- [12] 骆媛媛, 邓华聪. 骨膜蛋白在代谢相关性疾病中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2016, 41(4): 429-432.
- [13] Lu, Y., Liu, X., Jiao, Y., Xiong, X., Wang, E., Wang, X., et al. (2014) Periostin Promotes Liver Steatosis and Hypertriglyceridemia through Downregulation of PPAR α . *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 3501-3513. <https://doi.org/10.1172/jci74438>
- [14] Bolton, K., Segal, D., McMillan, J., Sanigorski, A., Collier, G. and Walder, K. (2009) Identification of Secreted Proteins Associated with Obesity and Type 2 Diabetes in Psammomys Obesus. *International Journal of Obesity*, **33**, 1153-1165. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.148>
- [15] Zhu, J.Z., Zhu, H.T., Dai, Y.N., et al. (2016) Serum Periostin Is a Potential Biomarker for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Case-Control Study. *Endocrine*, **51**, 91-100. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0735-2>
- [16] Amara, S., Lopez, K., Banan, B., Brown, S., Whalen, M., Myles, E., et al. (2015) Synergistic Effect of Pro-Inflammatory TNF α and IL-17 in Periostin Mediated Collagen Deposition: Potential Role in Liver Fibrosis. *Molecular Immunology*, **64**, 26-35. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.10.021>
- [17] Ji, Q., Li, X., Wang, Y., Liu, H., Chen, K., Quan, H., et al. (2023) Periostin Acts as a Bridge between Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Chronic Inflammation to Modulate Insulin Resistance by Modulating PPAR α /NF- κ B/TNF- α Signaling Pathway. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders—Drug Targets*, **23**, 1649-1659. <https://doi.org/10.2174/1871530323666230427104724>
- [18] Luo, Y., Qu, H., Wang, H., Wei, H., Wu, J., Duan, Y., et al. (2016) Plasma Periostin Levels Are Increased in Chinese Subjects with Obesity and Type 2 Diabetes and Are Positively Correlated with Glucose and Lipid Parameters. *Mediators of Inflammation*, **2016**, Article ID: 6423637. <https://doi.org/10.1155/2016/6423637>
- [19] 罗俊婷, 胡欣, 陈国芳, 等. 骨膜蛋白与代谢性疾病[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38(1): 26-28.
- [20] Cho, A., Jin, W., Lee, J., Shin, N., Lee, M.S., Li, L., et al. (2023) Periostin Deficiency Attenuates Kidney Fibrosis in Diabetic Nephropathy by Improving Pancreatic β -Cell Dysfunction and Reducing Kidney EMT. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 17599. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44177-5>
- [21] Ina, K., Kitamura, H., Tatsukawa, S., Takayama, T., Fujikura, Y. and Shimada, T. (2002) Transformation of Interstitial Fibroblasts and Tubulointerstitial Fibrosis in Diabetic Nephropathy. *Medical Electron Microscopy*, **35**, 87-95. <https://doi.org/10.1007/s007950200011>
- [22] Brosius, F.C., Khoury, C.C., Buller, C.L. and Chen, S. (2010) Abnormalities in Signaling Pathways in Diabetic Nephropathy. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, **5**, 51-64. <https://doi.org/10.1586/eem.09.70>
- [23] Prakoura, N., Kavvadas, P., Kormann, R., Dussaule, J., Chadjichristos, C.E. and Chatziantoniou, C. (2017) NF- κ B-Induced Periostin Activates Integrin- β 3 Signaling to Promote Renal Injury in GN. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 1475-1490. <https://doi.org/10.1681/asn.2016070709>
- [24] Hwang, J.H., Yang, S.H., Kim, Y.C., Kim, J.H., An, J.N., Moon, K.C., et al. (2017) Experimental Inhibition of Periostin Attenuates Kidney Fibrosis. *American Journal of Nephrology*, **46**, 501-517. <https://doi.org/10.1159/000485325>
- [25] Guerrot, D., Dussaule, J., Mael-Ainin, M., Xu-Dubois, Y., Rondeau, E., Chatziantoniou, C., et al. (2012) Identification of Periostin as a Critical Marker of Progression/Reversal of Hypertensive Nephropathy. *PLOS ONE*, **7**, e31974. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031974>
- [26] Ito, T., Suzuki, A., Imai, E., Horimoto, N., Ohnishi, T., Daikuhara, Y., et al. (2002) Tornado Extraction: A Method to Enrich and Purify RNA from the Nephrogenic Zone of the Neonatal Rat Kidney. *Kidney International*, **62**, 763-769. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00533.x>
- [27] Wallace, D.P. (2019) Periostin in the Kidney. In: Kudo, A., Ed., *Periostin*, Springer, 99-112. https://doi.org/10.1007/978-981-13-6657-4_11
- [28] Abbad, L., Prakoura, N., Michon, A., Chalghoumi, R., Reichelt-Wurm, S., Banas, M.C., et al. (2022) Role of Periostin and Nuclear Factor- κ B Interplay in the Development of Diabetic Nephropathy. *Cells*, **11**, Article No. 2212. <https://doi.org/10.3390/cells11142212>
- [29] Varatharajan, S., Jain, V., Pyati, A.K., Neeradi, C., Reddy, K.S., Pallavali, J.R., et al. (2024) Neutrophil Gelatinase-

- Associated Lipocalin, Kidney Injury Molecule-1, and Periostin: Novel Urinary Biomarkers in Diabetic Nephropathy. *World Journal of Nephrology*, **13**, Article No. 98880. <https://doi.org/10.5527/wjn.v13.i4.98880>
- [30] Satirapoj, B., Wang, Y., Chamberlin, M.P., Dai, T., LaPage, J., Phillips, L., *et al.* (2012) Periostin: Novel Tissue and Urinary Biomarker of Progressive Renal Injury Induces a Coordinated Mesenchymal Phenotype in Tubular Cells. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **27**, 2702-2711. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr670>
- [31] Mael-Ainin, M., Abed, A., Conway, S.J., Dussaule, J. and Chatziantoniou, C. (2014) Inhibition of Periostin Expression Protects against the Development of Renal Inflammation and Fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology*, **25**, 1724-1736. <https://doi.org/10.1681/asn.2013060664>
- [32] El-Dawla, N.M.Q., Sallam, A.M., El-Hefnawy, M.H. and El-Mesallamy, H.O. (2019) E-Cadherin and Periostin in Early Detection and Progression of Diabetic Nephropathy: Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Clinical and Experimental Nephrology*, **23**, 1050-1057. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01744-3>
- [33] Ziyadeh, F.N. (2004) Mediators of Diabetic Renal Disease: The Case for TGF-Beta as the Major Mediator. *Journal of the American Society of Nephrology*, **15**, S55-S57. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000093460.24823.5b>
- [34] Reidy, K. and Susztak, K. (2009) Epithelial-Mesenchymal Transition and Podocyte Loss in Diabetic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*, **54**, 590-593. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.07.003>
- [35] Ibrahim, H.M., Ali, S.A., Ramzy, T.A., Elsaied, N.H. and Shaker, A.M. (2025) Role of Serum Periostin Level as Pro-fibrotic Marker in Conjunction with Renal Resistivity Index and Shear Wave Elastography in Predicting Renal Fibrosis in Diabetic Nephropathy. *BMC Nephrology*, **26**, Article No. 682. <https://doi.org/10.1186/s12882-025-04612-3>
- [36] Lim, A. (2014) Diabetic Nephropathy—Complications and Treatment. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, **7**, 361-381. <https://doi.org/10.2147/ijnrd.s40172>
- [37] Aghamir, S.M.K., Amiri, M., Panahi, G., Khatami, F., Dehghani, S. and Moosavi, M. (2023) Salivary and Serum Periostin in Kidney Transplant Recipients. *PLOS ONE*, **18**, e0285256. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285256>
- [38] Um, J.E., Park, J.T., Nam, B.Y., Lee, J.P., Jung, J.H., Kim, Y., *et al.* (2017) Periostin-Binding DNA Aptamer Treatment Attenuates Renal Fibrosis under Diabetic Conditions. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 8490. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09238-6>