

早期糖尿病肾病患者血液中生化指标的研究进展

路会会¹, 张惠莉^{2*}

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月11日; 录用日期: 2022年5月6日; 发布日期: 2022年5月13日

摘要

糖尿病肾脏疾病(Diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病患者主要的并发症之一。目前临床检查糖尿病肾病的指标以尿素氮、尿微量白蛋白和肌酐为主, 当病情进展到一定程度时才能检测到指标异常, 因此无法满足及时诊断糖尿病肾病的需要, 且无法客观全面地评估患者肾脏的功能状态。故本文通过检索国内外文献就近年来有关DKD早期诊断的几个指标的研究进展进行系统综述, 并为临床上DKD的早期诊断提供一定的参考价值。

关键词

早期糖尿病肾病, 生化指标, 综述

Research Progress of Blood Biochemical Indicators in Patients with Early Diabetic Kidney Disease

Huihui Lu¹, Huili Zhang^{2*}

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 11th, 2022; accepted: May 6th, 2022; published: May 13th, 2022

Abstract

Diabetic kidney disease (DKD) is one of the major complications in diabetic patients. At present,

*通讯作者。

the indicators for clinical examination of diabetic kidney disease are mainly urea nitrogen, urinary albumin and creatinine. When the disease reaches a certain level, it can detect abnormal indicators, but it cannot meet the needs of timely diagnosis of diabetic kidney disease, and cannot objectively and comprehensively evaluate the renal function of patients. Therefore, by searching the literature at home and abroad, this paper systematically summarizes the research progress of several indexes related to the early diagnosis of DKD in recent years, and provides a certain reference value for the early diagnosis of DKD in clinic.

Keywords

Early Diabetic Kidney Disease, Biochemical Indicators, Review

Copyright © 2022 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

近年来, 糖尿病(diabetes mellitus, DM)的发病率愈来愈高, 我国以 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)居多。2015 至 2017 年中华医学会内分泌学分会在我国三十一个省开展糖尿病的流行病学研究表明, 中国 18 周岁及以上人群糖尿病患病率是 11.2% [1]。糖尿病由于与多脏器并发症相关而获得普遍重视, 导致身体功能过早受损和死亡率提高[2]。糖尿病肾脏疾病是糖尿病患者主要的并发症之一, 病变范围可累及全肾[3]。我国糖尿病患者合并 DKD 的较不合并 DKD 死亡率的更高, 且多数死亡是由于心血管事件导致[4]。糖尿病肾病常常是根据持续存在的尿白蛋白/肌酐比值(urinary albumin/creatinine ratio, UACR)增高和(或)肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)降低, 病理诊断是糖尿病肾病的金标准, 临床上病因不明确时可以考虑进行肾穿刺病理检查。临床上 DM 患者中无 UACR 水平增高的 eGFR 水平降低的患者越来越多, 而由于肾活检技术的开展, 在 DKD 中也能够见到尿蛋白阴性的以肾小管损害为主的患者[5]。所以, 寻找更为早期和敏感的预测早期 DKD 的指标并及时干预是改善患者预后的关键, 也是目前 DKD 防治的研究重点。近年来新发现的一些对 DKD 的早期诊断有价值的血生化指标, 例如: 谷氨酰转肽酶(glutamyltransferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、视黄醇结合蛋白(Retinol-Binding Protein, RBP)、胱抑素 C (Cystatin C, CysC)、尿酸(uric acid, UA)等, 研究显示上述指标较尿微量白蛋白更能早期预测 DKD, 可为早期诊断糖尿病肾病提供参考价值。

2. 近年来新发现的一些对 DKD 的早期诊断有价值的生化指标

2.1. 谷氨酰转肽酶(GGT)

血清谷氨酰转肽酶主要在肝内胆管上皮细胞合成, 主要分布于肾脏、大脑、前列腺以及肝脏组织中, 在肾脏中含量丰富, 是调节谷胱甘肽在细胞外分解代谢的关键酶。GGT 是谷胱甘肽代谢的重要角色, 谷胱甘肽是一种必需的细胞抗氧化剂[6]。临床上, GGT 是评估肝功能的常用诊断方法[7]。但近年来有研究发现, GGT 与血糖及糖尿病肾病密切相关。在糖尿病患者中, 观察到血浆 GGT 水平高于健康对照组[8]。2 型糖尿病及糖尿病肾病患者血清 GGT 水平均增高, 这反映体内代谢产生的氧自由基对细胞的破坏, 推测其可能机制是在氧化应激状态下, GGT 通过分解细胞外的谷胱甘肽提供半胱氨酸, 而后者又是细胞内合成新的谷胱甘肽的来源, 进而调节机体氧化还原状态。糖尿病肾病的氧化应激损伤较单纯糖尿病患者

更严重,可诱导 GGT 的表达[9]。王君[9]等人的回顾性研究提示 GGT 与 2 型糖尿病及糖尿病肾病均密切相关。而 Chen [10]等人的研究认为,GGT 和转铁蛋白可以共同作用,提高慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的发生率。在糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)中也观察到高浓度的 GGT, 这使 GGT 成为预测或诊断糖尿病并发症的可能生物标志物[11]。综上所述,GGT 作为肝胆类疾病诊断指标可以应用于糖尿病肾病的早期诊断中并且有着重要意义。但相关研究甚少,两者之间的相关性仍需进一步探究。

2.2. 碱性磷酸酶(ALP)

血清碱性磷酸酶广泛分布在人体组织和体液,主要以骨骼、肝脏、乳腺、小肠、肾脏中含量较高,其大部分由骨细胞产生,小部分来自肝脏,在临床上主要用于诊断急性肝损害的患者。近年来,也有研究结果指出,血清 ALP 与糖尿病肾病有相关性,具体机制尚不明确,孙虹云[12]等人阐述了其机制可能是:血清 ALP 升高与高血糖状态下钙磷代谢紊乱致骨质疏松关系密切,与肾脏的 Ca/P 转运障碍、骨 Ca/P 代谢失调和肾脏羟化酶活性下降等这些因素有关。血清 ALP 对 DKD 风险评估具有一定的参考价值。Lijun Zhao [13]等人对 299 名糖尿病患者的研究发现糖尿病肾病患者血清 ALP 浓度水平与 24 小时蛋白尿呈明显的正相关,而与 eGFR 呈负相关,且肾生存率随着血清 ALP 水平的升高而降低,研究提示血清 ALP 可能是一种新的、无创的 T2DM 和糖尿病患者肾脏预后指标。另外,Agarwal SK [14]等人的研究发现尿微量白蛋白和血清 ALP、CysC 水平与糖尿病肾病损伤程度呈正相关,提示尿微量白蛋白和血清 ALP、CysC 可以指示早期糖尿病患者肾脏功能状况。与此类似地,国内陈燕[15]等人的研究发现早期 2 型糖尿病肾病患者血清 ALP 水平相对于 2 型糖尿病未合并肾病患者显著升高,尿微量白蛋白及血清 ALP、CysC 对于早期 2 型糖尿病肾病的诊断有帮助,可在一定程度上减少患者的漏诊率。另外,SeWonOh [16]等人对两万多人的研究表明,将 $eGFR \geq 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 患者进行了 UACR 评估发现 ALP 越高,蛋白尿患病率越高,调整年龄和性别后,血清 ALP 与蛋白尿显著相关。按年龄分层的 eGFR 升高组($>130 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$)和 eGFR 降低组($<60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$)的 ALP 较高。由上可见,血清碱性磷酸酶与糖尿病肾病之间具有相关性,且糖尿病肾病患者尿排泄率越高,血清 ALP 水平越高。

2.3. 视黄醇结合蛋白(RBP)

视黄醇结合蛋白是人体血液中视黄醇的一种转运蛋白,广泛分布在肝脏内,通常负责维生素 A 的运输和结合,也是比较关键的一个转运蛋白[17]。近年国内外研究[18][19]发现,RBP 也参与了胰岛素抵抗和肥胖发生,在糖尿病、肾病及心血管等病变中发挥着重大作用。RBP4 是 RBP 家族成员。Mahfouz MH [20]等人的研究表明,2 型糖尿病肾病患者血清 RBP4 水平明显超过健康 2 型糖尿病对照组。陈昊珺[21]等人对近 120 例孕妇的研究表明,24 小时尿白蛋白阳性组患者的 RBP4 和 UACR 水平显著高于 24 小时尿白蛋白阴性组和正常对照组,24 小时尿白蛋白阴性组患者的 RBP4 和 UACR 水平显著高于正常健康对照组。因此,血清 RBP4 和 UACR 作为检测妊娠期糖尿病早期肾损伤的标志物,联合检测具有准确性高、灵敏度高的优势,可将其作为妊娠期糖尿病早期肾损伤筛查手段推广应用。Su Y [22]等人的研究表明,血清 RBP4 水平与 eGFR 呈负相关。国内常杰[23]的研究表明,在 2 型糖尿病患者早期肾病的临床诊治中,通过联合运用尿微量白蛋白和血清 RBP 水平的检测,可以尽早发现微小病变,能够使早期诊断率提高。

2.4. 胱抑素 C (CysC)

胱抑素 C 属于碱性非糖化蛋白,机体所有的有核细胞都可以分泌 CysC,况且该指标水平不会受到炎症状态、年龄、体重、性别、肌肉情况的影响,另外 CysC 不会和其他蛋白质结合形成复合物,仅能被

肾脏清除, 故只要肾功能轻微受损, CysC 指标水平也会有明显异常, 因此临床多将该指标当作肾小球滤过功能的有效反映指标[24]。许多报道[25] [26] [27]强调了其在糖尿病患者早期肾功能损害检测中的价值, 使其成为糖尿病患者 CKD 的一个很好的候选初步诊断。国内陈燕[15]等人的研究表明胱抑素 C 在早期 2 型糖尿病肾病发病风险的评估也具有一定的潜在价值。Chen H [28]等人的研究结果表明, 0.91 mg/L 的 CysC 阈值可作为中国患者早期糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的诊断标准, 对于 2 型糖尿病患者, CysC 的正常参考范围应设置得更低, 以便进行早期 DKD 筛查。Salem NA [29]等人的研究表明, 在蛋白尿检测之前, 血清 CysC 是一种很有前途的儿童 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患者 DN 的早期生物标志物。在评估儿童 T1DM 患者的肾脏状态方面, eGFR-CysC 优于 eGFR-Cr。因此, 血清胱抑素 C 对早期糖尿病肾病的诊断具有一定的参考价值。

2.5. 尿酸(UA)

尿酸是嘌呤的最终产物, 大约有百分之七十的尿酸由肾脏排出。血清尿酸可能通过阻断一氧化氮的生物活性[30], 在胰岛素抵抗中发挥作用, 通过促进炎症因子和脂肪细胞因子的分泌[31], 对骨骼肌和脂肪细胞因子的葡萄糖摄取至关重要[32]。在一项关于我国中老年人的前瞻性队列研究中[33], 血清尿酸升高与 2 型糖尿病的风险增加有明显相关, 血清尿酸是我国中老年人 2 型糖尿病患病率的独立预测因子。然而, 大阪健康调查显示[34], 经过多变量调整后, 尿酸与 2 型糖尿病之间的相关性并不显著。Kentaro K [35]等人的研究表明, 高尿酸血症可以诱导肾小球小动脉的透明变性, 并且可以通过调节肾小球血流动力学来促进慢性肾病的进展。Yan [36]等人对 3212 例糖尿病患者的研究表明, 高尿酸血症患者的糖尿病肾病患病率要高于正常尿酸患者。DKD 的患病率随着尿酸的增加而上升, Logistic 分析确定尿酸是 DKD 的独立预测因子, 尿酸水平与蛋白尿和肌酐水平呈正相关, 而与 eGFR 呈负相关。国内也有类似结论, 梁珊珊[37]等人的研究表明, 糖尿病肾病患者的尿酸水平与肌酐、尿素氮等肾脏功能指标成正相关, 与 eGFR 水平成负相关, 即尿酸水平越高, 肾脏功能越差。

3. 结语

综上所述, 血清 GGT、ALP、RBP、CysC、UA 等对早期糖尿病肾病的诊断具有一定的参考价值, 临床上糖尿病患者, 排除其它疾病引起的这些指标异常后, 需警惕糖尿病肾病的可能。临床医生在糖尿病肾病诊疗过程中应注重这些指标的监测, 有益于评估患病风险, 并及时采取恰当的预防措施, 控制或延缓疾病的发生和发展。

参考文献

- [1] Li, Y., Teng, D., Shi, X., *et al.* (2020) Prevalence of Diabetes Recorded in Mainland China Using 2018 Diagnostic Criteria from the American Diabetes Association: National Cross Sectional Study. *British Medical Journal*, **369**, m997. <https://doi.org/10.1136/bmj.m997>
- [2] Pugazhenth, S., Qin, L. and Reddy, P.H. (2017) Common Neurodegenerative Pathways in Obesity, Diabetes, and Alzheimer's Disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1863**, 1037-1045. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2016.04.017>
- [3] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15-28.
- [4] Fox, C.S., Matsushita, K., Woodward, M., *et al.* (2012) Associations of Kidney Disease Measures with Mortality and End-Stage Renal Disease in Individuals with and without Diabetes: A Meta-Analysis. *The Lancet*, **380**, 1662-1673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61350-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61350-6)
- [5] 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) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398.
- [6] Yoo, D., Kim, R., Jung, Y.J., Han, K., Shin, C.M. and Lee, J.Y. (2020) Serum Gamma-Glutamyltransferase Activity

- and Parkinson's Disease Risk in Men and Women. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 1258. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58306-x>
- [7] Praetorius Björk, M. and Johansson, B. (2018) Gamma-Glutamyltransferase (GGT) as a Biomarker of Cognitive Decline at the End of Life: Contrasting Age and time to Death Trajectories. *International Psychogeriatrics*, **30**, 981-990. <https://doi.org/10.1017/S1041610217002393>
- [8] Hong, S.H., Han, K., Park, S., et al. (2020) Gamma-Glutamyl Transferase Variability and Risk of Dementia in Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **105**, e119-e129. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa019>
- [9] 王君, 肖胜春, 朱秋月. γ -谷氨酰转肽酶与 2 型糖尿病及糖尿病性肾病的相关性分析[J]. 上海医药, 2018, 39(23): 94-96.
- [10] Chen, T., Ren, Y., Gao, Y. and Tian, H. (2017) Serum Gamma-Glutamyl Transferase and Ferritin Synergistically Associated with the Rate of Chronic Kidney Disease. *Disease Markers*, **2017**, Article ID: 9765259. <https://doi.org/10.1155/2017/9765259>
- [11] Bennett, S., Grant, M.M. and Aldred, S. (2009) Oxidative Stress in Vascular Dementia and Alzheimer's Disease: A Common Pathology. *Journal of Alzheimer's Disease*, **17**, 245-257. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1041>
- [12] 孙虹云, 付丽琳. 糖尿病肾病碱性磷酸酶升高原因分析[J]. 淮海医药, 1999(S1): 18.
- [13] Zhao, L., Li, L., Ren, H., et al. (2020) Association between Serum Alkaline Phosphatase and Renal Outcome in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Renal Failure*, **42**, 818-828. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1804402>
- [14] Agarwal, S.K., Saikia, U.K., Sarma, D. and Devi, R. (2018) Assessment of Glomerular and Tubular Function in the Evaluation of Diabetic Nephropathy: A Cross-Sectional Study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **22**, 451-456. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_303_17
- [15] 陈燕, 钟静, 董加宝. 尿微量白蛋白联合血清碱性磷酸酶、胱抑素 C 水平与早期 2 型糖尿病肾病的相关性研究[J]. 中国医刊, 2020, 55(7): 740-743.
- [16] Won, O.S., Han, K.H., Han, S.Y. and Nick, A. (2015) Associations between Renal Hyperfiltration and Serum Alkaline Phosphatase. *PLoS ONE*, **10**, e0122921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122921>
- [17] 张韵倩, 徐丛荣, 池飞燕. 血清胱抑素 C、 β -2 微球蛋白和尿微量白蛋白/肌酐比值在早期 2 型糖尿病肾病中的诊断价值[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(4): 583-584.
- [18] 邢辙, 栾新红. 视黄醇结合蛋白 4 的生物学作用研究进展[J]. 中国家禽, 2017, 39(8): 45-47.
- [19] Fleisch, A.F., Kloog, I., Luttmann-Gibson, H., Gold, D.R., Oken, E. and Schwartz, J.D. (2016) Air Pollution Exposure and Gestational Diabetes Mellitus among Pregnant Women in Massachusetts: A Cohort Study. *Environmental Health*, **15**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0121-4>
- [20] Mahfouz, M.H., Assiri, A.M. and Mukhtar, M.H. (2016) Assessment of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Retinol-Binding Protein 4 (RBP4) in Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy. *Biomarker Insights*, **11**, 31-40. <https://doi.org/10.4137/BMI.S33191>
- [21] 陈昊珺, 王斌礼, 杨晓莉. 血清视黄醇结合蛋白 4 联合尿白蛋白/肌酐比值在妊娠期糖尿病早期肾损伤诊断中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(22): 5141-5143.
- [22] Su, Y., Huang, Y., Jiang, Y. and Zhu, M. (2020) The Association between Serum Retinol-Binding Protein 4 Levels and Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease. *Laboratory Medicine*, **51**, 491-497. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmz104>
- [23] 常杰. 血清视黄醇结合蛋白与尿微量白蛋白在 2 型糖尿病早期肾病中的诊断价值探讨[J]. 中国全科医学, 2020, 23(S2): 132-133.
- [24] Miraghajani, M., Zaghian, N., Dehkohne, A., Mirlohi, M. and Ghiasvand, R. (2019) Probiotic Soy Milk Consumption and Renal Function among Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, **11**, 124-132. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9325-3>
- [25] Pucci, L., Triscornia, S., Lucchesi, D., et al. (2007) Cystatin C and Estimates of Renal Function: Searching for a Better Measure of Kidney Function in Diabetic Patients. *Clinical Chemistry*, **53**, 480-488. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.076042>
- [26] Perlemoine, C., Beauvieux, M.C., Rigalleau, V., et al. (2003) Interest of Cystatin C in Screening Diabetic Patients for Early Impairment of Renal Function. *Metabolism*, **52**, 1258-1264. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(03\)00193-8](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(03)00193-8)
- [27] Mussap, M., Dalla Vestra, M., Fioretto, P., et al. (2002) Cystatin C Is a More Sensitive Marker than Creatinine for the Estimation of GFR in Type 2 Diabetic Patients. *Kidney International*, **61**, 1453-1461. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00253.x>

- [28] Chen, H. and Li, H. (2017) Clinical Implication of Cystatin C and β 2-Microglobulin in Early Detection of Diabetic Nephropathy. *Clinical Laboratory*, **63**, 241-247. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2016.160719>
- [29] Salem, N.A., El Helaly, R.M., Ali, I.M., *et al.* (2020) Urinary Cyclophilin A and serum Cystatin C as Biomarkers for Diabetic Nephropathy in Children with Type 1 Diabetes. *Pediatric Diabetes*, **21**, 846-855. <https://doi.org/10.1111/pedi.13019>
- [30] Khosla, U.M., Zharikov, S., Finch, J.L., *et al.* (2005) Hyperuricemia Induces Endothelial Dysfunction. *Kidney International*, **67**, 1739-1742. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x>
- [31] Sautin, Y.Y., Nakagawa, T., Zharikov, S. and Johnson, R.J. (2007) Adverse Effects of the Classic Antioxidant Uric Acid in Adipocytes: NADPH Oxidase-Mediated Oxidative/Nitrosative Stress. *American Journal of Physiology—Cell Physiology*, **293**, C584-C596. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00600.2006>
- [32] Roy, D., Perreault, M. and Marette, A. (1998) Insulin Stimulation of Glucose Uptake in Skeletal Muscles and Adipose Tissues *in Vivo* Is NO Dependent. *American Journal of Physiology*, **274**, E692-E699. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1998.274.4.E692>
- [33] Wang, T.G., Bi, Y.F., Xu, M., *et al.* (2011) Serum Uric Acid Associates with the Incidence of Type 2 Diabetes in a Prospective Cohort of Middle-Aged and Elderly Chinese. *Endocrine*, **40**, 109-116. <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9449-2>
- [34] Taniguchi, Y., Hayashi, T., Tsumura, K., Endo, G., Fujii, S. and Okada, K. (2001) Serum Uric Acid and the Risk for Hypertension and Type 2 Diabetes in Japanese Men: The Osaka Health Survey. *Journal of Hypertension*, **19**, 1209-1215. <https://doi.org/10.1097/00004872-200107000-00005>
- [35] Kentaro, K., Masako, K., Tsuyoshi, M., *et al.* (2013) An Association between Uric Acid Levels and Renal Arteriopathy in Chronic Kidney Disease: A Biopsy-Based Study. *Hypertension Research*, **36**, 43-49. <https://doi.org/10.1038/hr.2012.135>
- [36] Yan, D., Tu, Y., Jiang, F., *et al.* (2017) Uric Acid Is Independently Associated with Diabetic Kidney Disease: A Cross-Sectional Study in a Chinese Population. *PLoS ONE*, **10**, e0129797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129797>
- [37] 梁珊珊, 刘英, 周朝琼, 张玫, 黄亨建. 血尿酸与糖尿病肾病患者肾脏功能减退的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(1): 6-9+36.