

糖尿病肾病早期诊断指标的研究进展

秦 凤

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年10月16日; 录用日期: 2022年11月10日; 发布日期: 2022年11月21日

摘 要

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病患者最常见的微血管并发症。随着我国老龄化速度加快和生活方式的改变, 导致我国2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发病人群逐年快速上升, 而糖尿病肾病的患者数量也在大幅度提升, 已经成为严重的社会公共卫生问题。糖尿病肾病发展快、隐匿性强, 早期缺乏特异性的诊断指标, 这造成了部分患者在确诊为糖尿病时就已经伴有糖尿病肾病, 甚至肾损伤已经不可逆转。提高早期糖尿病肾病的临床筛查能力, 对于预防和延缓糖尿病肾病的发生、发展具有切实、有效的意义。

关键词

糖尿病肾病, 诊断指标, 研究进展

Research Progress on Early Diagnostic Indicators of Diabetic Nephropathy

Feng Qin

Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Oct. 16th, 2022; accepted: Nov. 10th, 2022; published: Nov. 21st, 2022

Abstract

Diabetes nephropathy (DN) is the most common microvascular complication in diabetes patients. With the acceleration of aging in China and the change of lifestyle, the incidence of type 2 diabetes (T2DM) in China has increased rapidly year by year, and the number of patients with diabetes nephropathy has also increased significantly, which has become a serious social and public health problem. Diabetes nephropathy develops rapidly, has strong concealment, and lacks specific diagnostic indicators at the early stage, which causes some patients to have diabetes nephropathy when diagnosed with diabetes, and even kidney damage has become irreversible. Improving the clinical

screening ability of early diabetes nephropathy has practical and effective significance for preventing and delaying the occurrence and development of diabetes nephropathy.

Keywords

Diabetes Nephropathy, Diagnostic Indicators, Research Progress

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

在流行病学显示任何类型的糖尿病患者都有 30%~40% 的风险发生糖尿病肾病[1],更严重的是有 20% 的 2 型糖尿病患者初次确诊的时候就已经存在糖尿病肾病[2]。在美国的研究报告中发现该国因糖尿病肾病而造成肾衰竭的患者达到 38%,为肾脏病变的首位[3]。我国的糖尿病肾病的患病率已高于慢性肾小球肾炎[4],约有超过 50% 的糖尿病患者最终需要进行透析治疗,甚至导致患者死亡率增加[5][6]。

在糖尿病肾病早期,寻找到灵敏有效的诊断指标尤为重要。目前临床中用于诊断糖尿病肾病的方法虽然有效,但是每种检查方式都存在着一一定的局限性。随着近年来医学技术的不断发展,有多种指标被认为可以在患者肾脏损伤早期诊断中给予一定的帮助,这为糖尿病及相关并发症的临床治疗提供了很多新的思路。本文将目前糖尿病肾病的诊断指标进行如下综述。

2. 尿液中的标志物

2.1. 尿微量白蛋白

白蛋白排泄量增加是糖尿病肾病的早期病变指标之一,也是诊断糖尿病肾病的主要依据。最初时其发作为间歇性改变,到后期由于肾小球滤过膜在高血糖等因素的损伤之下,静电屏障功能逐渐下降并且滤过膜孔径增加,严重的甚至发生了血管断裂,当血浆白蛋白滤过率超过了肾小球重吸收的能力就会进入到显性白蛋白尿期。

在林伟卓[7]的研究中发现糖尿病患者的尿微量白蛋白值为 (26.57 ± 10.22) mg/L,而健康对照组尿微量白蛋白值为 (16.22 ± 7.56) mg/L,差异具有统计学意义。通常如果半年内,尿液检测发现两次以上微量白蛋白尿排泄率大于 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ 并且小于 200 $\mu\text{g}/\text{min}$,或 30~300 mg/24h,同时排除原发性高血压、糖尿病酮症酸中毒、心功能衰竭、泌尿系统感染、运动等可导致微量蛋白尿上升的影响因素,就可以诊断出患者有隐匿性糖尿病肾病。如果患者从微量白蛋白期转到大量显性白蛋白尿期,肾脏已经发生了不可逆转的损伤,肾小球通常很难修复,进而造成糖尿病肾病发生恶化。因此在临床上应用尿微量白蛋白有助于诊断患者的糖尿病肾病,同时还能在糖尿病肾病的临床分期中做出一定的指导。

尿微量白蛋白易受诸多因素影响,同时存在着滞后性,部分患者可能在使用胰岛素治疗后微量蛋白尿排泄量也会有所下降,另外在一部分患者当中糖尿病并不是导致白蛋白尿产生的直接因素,某些具有叠加性质的肾脏病也是因素之一,当高血压病人出现叠加性肾小动脉硬化症状时,也容易出现白蛋白尿,因此在糖尿病肾病早期诊断中的参考价值有限,不能充分对患者的病情做出准确的预测。

因此在对患者进行微量白蛋白尿检测时,应该注意以下几个问题:① 应该选择正确的尿液留取方式并在操作中严格遵守相关标准进行,这样才可以避免因操作失误而造成结果受到影响而产生误差,在检

测的时候也应该同时检查尿肌酐的水平以校正期结果。② 患者需要多次检查,这样出来的结果才具有诊断意义。③ 应该在检测的同时观察患者的血糖、血压水平等情况,明确尿微量白蛋白排泄量改变的主要临床意义。

2.2. 转铁蛋白

转铁蛋白是一种单链糖蛋白,为特殊类型的球蛋白,分子量较小。这是一种敏感的内脏蛋白,通常由肝脏合成与白蛋白和清蛋白都有着一定的相似性,但是该蛋白的电荷量比白蛋白更小。在肾脏发生病变的时候肾小球中可漏出部分转铁蛋白,其与白蛋白相比其从肾小球中漏出的几率更大,在胡俊等[8]的研究中发现转铁蛋白在反应患者糖尿病肾小球损伤方面的敏感性更高,同时在糖尿病视网膜病变的诊断中也有一定的参考价值。在秦旻等[9]的研究中认为微量转铁蛋白与微量白蛋白相比由于其指标变化更早,且其发病与糖尿病和高血压都有着直接的关系,在反映患者微血管病变方面可作为一项敏感指标来应用。但是目前对于尿转铁蛋白检测虽然有临床应用的案例,但是仍然没有大量应用。同时尿转铁蛋白检测的手段很多,主要的有免疫比浊法、放射免疫法、酶联免疫法,不同的检测方法也造成了诊断指标存在着一定差异,这都使得尿转铁蛋白诊断指标在临床的应用中仍需要摸索。

2.3. 免疫球蛋白

临床上针对糖尿病肾病的诊断中也应用免疫球蛋白诊断,其中又分成了 IgG 和 IgM 两种。IgM 是一种分子量相对较大的免疫球蛋白,在尿液中检测 IgM 可以有效反馈出患者肾小球滤过功能受损的情况。Tofik 等[10]学者的研究中,通过对患者长达 18 年的随访,发现患者的生存率和肾脏存活率都与尿液中 IgM 的水平有着直接的关系。在分层分析当中证明,不同程度蛋白尿患者在终末期肾病、心血管疾病的发病率、死亡率都与尿液中的 IgM 水平增加有着直接的关系。

IgG 是血清免疫球蛋白中的重要成分之一,在人体血清中免疫球蛋白总量 75%。目前认为蛋白尿产生机制为肾小球滤过屏障/电荷屏障损伤导致滤过增加和(或)肾小管重吸收障碍[11],该蛋白分子量较大且不带电荷,因此在正常情况下并不会通过肾小球滤过膜的分子屏障而不能检测出来。但是在糖尿病肾病早期因为肾脏血流动力学改变、肾小球滤过率增加以及电荷屏障被破坏,引起尿液中 IgG 含量显著升高[12]。Akinlade 等[13]的研究中发现 IgG 的升高和患者肾小球破坏程度有着直接的相关性。同时筛查发现,在糖尿病肾病早期的患者中尿微量清蛋白为正常,但是尿液中 IgG 水平确已明显升高。在 IgG 的家族里面 IgG4 相对比较特殊,该类型免疫球蛋白带负电荷,研究发现当肾小球电荷屏障受损后 IgG4 的排泄率与尿清蛋白的排泄率有着正相关关系,因此 IgG4 在糖尿病肾病的早期诊断中具有更大的意义。

2.4. N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖酶(N-acetyl-β-D-glucosaminidase, NAG)

NAG 是酸性水解酶的一种,该酶广泛的存在于人体的各种组织器官、体液中,在肾近曲小管上皮细胞溶酶体内含量较高。正常情况下不能通过肾小球滤过,尿液中含量相对稳定。糖尿病患者糖脂代谢紊乱,引起血管活性物质增加造成肾小管血流动力学改变,使肾脏近曲小管细胞功能受损,进而尿液中的 NAG 含量显著升高[14] [15]。糖尿病肾病以肾小球损伤为主,而肾间质、肾小管、肾血管也有不同程度受损,在糖尿病肾病早期,尿 NAG 水平由于肾小管上皮细胞受损而显著升高,并且与损伤程度呈正相关,是评价肾小管间质受损的敏感指标。

3. 血液中的标志物

3.1. 白细胞介素

目前研究表明,免疫因素和炎症反应参与糖尿病和糖尿病肾病的发生、发展。白细胞介素(IL)是一类

细胞因子, 由多种细胞产生并作用于多种细胞。目前至少发现了 38 种白细胞介素。

IL-6 受体位于肾小球系膜细胞, IL-6 以自分泌或者旁分泌的方式与其相结合, 促进细胞外基质增多和肾小球系膜发生增殖[16], 可以诱导血管内皮细胞表达黏附因子和促凝血因子, 进而形成血栓, 使毛细血管通透性增加, 加快糖尿病肾病的病程进展[17]。聂丽华等[18]研究发现血清 IL-6 水平在蛋白尿阴性的单纯糖尿病患者以及早期糖尿病肾病患者中均高于正常值, 并且发现与糖尿病病程呈正相关, 提示 IL-6 水平的升高可能受长期血糖波动的影响, 并非是一个短期的过程[19]。测定 IL-6 水平, 可以评价糖尿病肾病肾损伤的情况。

IL-10 是一类具有抑制白细胞、内皮细胞功能的抗炎因子, 使炎症因子的释放受到抑制, 有抗感染能力, 并能有效减轻血管壁的炎症反应。在单纯糖尿病患者中其水平升高, 表明炎症因子反应参与糖尿病的发病过程。在病程早期未出现血管相关并发症时, 由于 IL-10 具有保护作用[20], 因此其表达越高, 预示糖尿病患者出现糖尿病肾病的可能性就越低。

Zhang [21]等发现, IL-17 水平在糖尿病肾病患者的外周血中表达升高, 虽然目前对于 IL-17 与糖尿病肾病之间的关系研究尚不充分, 但通过 Yu 等[22]动物模型试验发现, 成膜糖尿病大鼠肾脏 IL-17 表达增多, 经免疫抑制剂治疗后, IL-17 表达减少。於文丽等[23]动物模型试验发现超过一半的糖尿病肾病大鼠中, IL-17 在肾小管上皮细胞呈高表达现象, 并且肾小管间质的受损程度与表达量呈正相关。因此, IL-17 可以作为评价肾脏受损的指标。

多项研究表明, 糖尿病肾病患者中血清 IL-18 明显升高[24]。IL-18 通过以下机制参与糖尿病肾病的病变: 前列腺素合成释放增多, 促使近曲小管上皮细胞发生转分化, 促进肾小球微血管的病变, 通过巨噬细胞使肾小球的损伤加重, 引起 IL-8、IL-13 等炎症因子的产生[25]。欧阳清等[26]研究表明血清 IL-18 水平随着糖尿病患者尿白蛋白排泄率的增加而升高。IL-18 也可以成为早期诊断糖尿病肾病的敏感指标。

3.2. 血清转化生长因子- β

血清转化生长因子- β (TGF- β)有三种同型异构体, 为 TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, 在肾脏的细胞中表达广泛。TGF- β 可以通过多种途径参与肾脏的病变。① TGF- β 可以使细胞外基质蛋白增多聚集, 导致糖尿病患者肾小球硬化。研究发现使用可以作用于 TGF- β 的修饰蛋白、中和抗体, 可以减轻成模的 1 型糖尿病或 2 型糖尿病小鼠的肾小球硬化, 缓解肾间质的纤维化, 减少细胞外基质的表达[27] [28]。② TGF- β 通过间充质转化作用促进肾脏纤维化改变。TGF- β 可以诱导肾小管上皮细胞失去极性, 细胞结构重塑, 使其具有致纤维化的特性和迁移能力[29]。研究表明[30], TGF- β 这种功能不仅可以作用于肾小管, 还可以作用于肾小球。③ TGF- β 可以通过活化其下游信号传导通路发挥生物学效能, 还具有参与炎症反应、抑制免疫反应等作用[31]。

综上所述, TGF- β 是糖尿病肾病发生、发展环节中的一种重要因子, 通过检测血清 TGF- β , 可以作为早期糖尿病肾病的敏感指标。

3.3. 同型半胱氨酸

同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫基的氨基酸, 属于非必需氨基酸, 食物中的蛋氨酸是其来源, 是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中一个重要的中间产物[32], 其本身并不参加蛋白质的合成。在体内, 约 50% 的 Hcy 参与甲基四氢叶酸的合成; 其余约 50% 的 Hcy 通过转硫基途径形成胱硫醚, 一部分在胱硫醚裂解酶的作用下形成半胱氨酸, 最后生成丙酮酸、硫酸和水, 这个过程需要维生素 B6 作为辅酶参与, 另一部分则生成同型丝氨酸。Hcy 可以间接或者直接损伤血管内皮细胞, 影响血管平滑肌细胞, 促使其发生增殖, 作用于低密度脂蛋白, 影响其氧化, 增强血小板功能, 促进血栓形成。升高的 Hcy 可以通过上述机

制, 损伤糖尿病患者微血管内皮细胞, 形成血栓, 改变微循环功能, 导致组织缺氧, 进而影响肾小球过滤率, 使肾小球内压力升高, 出现白蛋白尿, 促进糖尿病肾病的发生和发展。体内 Hcy 水平增高, 与心脑血管等疾病的发生密切相关, 可以作为血管相关疾病的独立危险因素[33]。70%的 Hcy 通过肾脏代谢而清除。有相关研究报道[34], 2型糖尿病患者中有 35%的人群血液中 Hcy 水平升高, 如果糖尿病同时伴肾脏损伤、视网膜病变、心血管相关并发症的, Hcy 升高更为显著。杨秀莲等[35]研究报道, 糖尿病肾病患者的 Hcy 水平显著高于单纯糖尿病患者, 并与肾脏损伤的程度呈正相关。国外研究结果也证实, 尿蛋白排泄率与高 Hcy 血症有关[36]。在临床中, Hcy 具有较高的诊断价值, 对于糖尿病肾病患者而言, 通过 Hcy 水平的高低可以在一定程度上判定肾脏损害的程度。

3.4. 血清胱抑素 C

血清胱抑素 C (Cys C)是由 CST3 基因编码的一种蛋白质, 是一种重要的半胱氨酸蛋白酶(Cysteine protease)的抑制剂。能够自由通过肾小球滤过膜, 且肾小管上皮细胞不分泌[37], 几乎全部在近曲小管被重吸收、分解。人体中所有有核细胞均可以以恒定速率产生 Cys C, 一般不易受性别、炎症反应、发热、肿瘤疾病、免疫相关疾病、内分泌系统疾病等因素的影响[38] [39] [40] [41]。因此 Cys 是评价肾小球滤过率改变的一种理想的内源性标志物[42]。国外学者的荟萃分析表明肾小球滤过率与 Cys C 存在更好的相关性, 并且在诊断 GFR 发生改变时, 相比肌酐[43]有更高的灵敏度和特异性。秦明明等[44]研究发现, 早期或中晚期糖尿病肾病患者的 Cys C 水平高于单纯糖尿病患者, 糖尿病肾病患者的 Cys C 水平与尿素氮、肌酐的水平呈正相关, 与肾小球滤过率呈负相关, 这个结论表明 Hcy 的水平随着肾脏损伤程度的加重而升高。Cys C 应用于糖尿病肾病的早期诊断已得到广泛认可。

4. 肾活检

肾小球基底膜增厚、系膜增生以及 K-W (Kimmelstiel-Wilson)结节是糖尿病肾病典型的病理特征[45]。对于 2 型糖尿病患者来说, 可以根据肾小球病变来判断是否预后良好。另外, 肾微血管以及肾小管间质病变由糖尿病引发也在研究中得到了证实。2010 年, 肾脏病理学研究学会对糖尿病肾病划分了等级, 并指出间质炎症、肾小管萎缩以及间质纤维化是判断肾小管间质异常的依据, 而大动脉硬化、血管透明变性则可作为判断肾血管受损的依据。研究者还指出当病人出现肾间质异常病变时应当警惕向糖尿病肾病的转化[46]。以往的研究认为肾小球硬化是糖尿病肾病的主要病理表现, 但近年来大量研究证实肾小管损伤在糖尿病肾损伤中具有重要的意义, 在 DN 的早期即可观察到肾小管细胞的氧化损伤和凋亡[47]。肾小管上皮细胞在尿糖升高等因素的影响下受损, 损伤后的改变成为肾间质纤维化的始动因素[48]。因此糖尿病肾病的病理改变也包括肾间质纤维化。在临床上虽然广泛应用蛋白尿作为糖尿病肾病的主要诊断手段, 但是在 2 型糖尿病当中患者出现肾损害时也可能是非糖尿病性肾脏病变造成的, 因此通过尿白蛋白很难分辨出患者的肾损害是由糖尿病或非糖尿病所引发。糖尿病患者除了有微量白蛋白尿, 如果同时还伴有血尿、高血压或者肾功能损害, 临床难以确定为糖尿病肾病抑或慢性肾脏病, 甚至两种病变同时存在, 此时肾活检的诊断鉴别价值就可以充分得以体现[49]。但是肾活检属于有创检查, 临床操作存在一定风险, 广泛应用受限。

5. 影像学检查

5.1. MRI 诊断

近年来, 随着功能磁共振成像技术的出现, 为临床医生监测肾脏功能情况提供了新的思路, 为研究者以无创方式进行相关研究提供了可能性。其中得到广泛应用的是血氧水平依赖磁共振成像

(BOLD-MRI)。以脱氧血红蛋白以及氧合血红蛋白不同的磁性为依据, BOLD-MRI 可准确评估肌体的氧合状况。其中反映脱氧血红蛋白状况的 R2 是最重要的评估指标, 而且在肾脏损伤的不同的阶段其 R2 值也表现出较大差异性。蒋振兴等[50]分别对 11 名健康体检者以及 34 名糖尿病肾病患者进行研究, 得出结论, 认为鉴别正常组及早期肾病组可以应用髓质 R2 值, 鉴别早期肾病组与中、晚期组可以应用皮质 R2 值。综上所述, BOLD-MRI 可对糖尿病肾病的分期、预后等进行判断, 这对于早期肾病患者来说具有较大意义。

5.2. 彩色多普勒血流成像技术

由于肌体不同组织具有不同的弹性系数, 而且在外力作用下产生的变性系数也不同, 因此根据超声弹性成像原理, 可把组织受力前后回声信号的变化用彩色图像进行展现。运用这一技术可检测糖尿病肾病患者初期纤维化水平, 并以此来判断肾脏的病变状态。在糖尿病肾病患者出现尿蛋白之前, 患者的肾脏体积会增大, 而随着尿蛋白水平的提升, 肾脏血流信号也会逐渐降低。运用彩色多普勒血流成像技术可以在患者肾脏血流和血流动力学变化方面进行无创检查。在彭国平等[51]的研究当中发现患者在出现糖尿病肾病后其肾脏血流动力学指标与健康人群有着十分明显的差距。大量研究表明, 在快速区分健康人群和 2 型糖尿病肾病患者, 彩色多普勒是最佳途径。与 GPR 是负相关关系的皮质僵硬度高是糖尿病肾病患者的重要体征, 另外为了对糖尿病肾病患者判别 CKD (Chronic kidney disease, CKD) 分期, 可以应用彩色多普勒超声显示的皮质纤维化水平为依据。超声弹性成像技术将会拥有广阔的前景。

6. 肾动态显像

肾动态显像技术可以有效获得患者双肾总肾小球滤过滤(GFR), 同时能够有效获取患者双肾的血流灌注信号、双肾实质摄取以及排泄相关影像, 并且运用肾功能曲线对患者分肾 GFR 进行评估, 并准确获得双肾摄取高峰时间等指标。郑向红等[52]的研究结果中发现糖尿病肾病患者在尿微量白蛋白没有发生变化的时候, 肾动态显像技术就已经表现出肾脏摄取高峰时间推后等表现, 在早期糖尿病肾病的诊断方面有着重要的理论依据。

7. 踝臂比值

踝臂比值是踝动脉和肱动脉血管收缩压的比值, 是临床上评价动脉血管病变的主要检测方法。踝臂比值在最近的研究中发现其指标变化与糖尿病肾病有着直接的关系, 并越来越受到重视。在徐梅华等[53]的研究当中发现踝臂比值与尿白蛋白水平、肾小球滤过率等指标有着明显的负相关关系, 在患者糖尿病肾病的早期病变阶段具有特殊的诊断意义, 可为糖尿病肾病早期病变的诊断提供一种新思路。

8. 相关预测指标

糖尿病视网膜病变与糖尿病肾病均属于常见的糖尿病微血管并发症。2014 版最新糖尿病肾病防治专家共识[54]提出: 糖尿病视网膜病变和尿白蛋白作为糖尿病肾病的临床诊断依据。

DCCT 研究[55]发现糖尿病患者在入组时就伴有视网膜病变, 即使病变非常轻微, 但是其中有 10% 的患者检查发现尿蛋白排泄率已经升高, 说明糖尿病视网膜病变与糖尿病肾病密切相关。Parving 等[56]研究报告 215 例合并有微量白蛋白尿的糖尿病患者, 其中 80% 同时伴有糖尿病视网膜病变, 增殖性视网膜病变的发病率为 28%; 在大量白蛋白尿患者中有 99% 伴糖尿病视网膜病变, 其中增殖性视网膜病变发病率为 58%。

Cecile [57]的研究指出糖尿病患者中发生增殖性视网膜病变的患者有 87% 同时合并糖尿病肾病。

Parving HH [58]等研究表明, 已明确诊断的 T2DM 患者, 在 GFR 下降的情况下, 便可预见糖尿病视

网膜病变的发生, GFR 的降低与糖尿病视网膜病变的发生、发展存在程度相关性。

Chavers [59]报告了 86 例 T2DM 患者,应用荧光造影对眼底血管进行检查,评价视网膜病变的程度,应用光镜及电镜判断患者肾脏组织病理学改变,评价肾脏病变的程度。结果发现如果糖尿病肾病病变严重,常常伴糖尿病视网膜病变,即便无肾脏病变,也可单独有视网膜的病变。

糖尿病患者可以通过视网膜病变的程度预测肾脏损伤的程度,在筛查尿微量白蛋白的同时应该进行眼底病变的筛查,结合两种检查结果,能提高糖尿病慢性并发症的检出率,为临床上采取有效的治疗措施提供依据。

9. 展望

总的来说,免疫指标、影像技术、生化技术、病理指标等都是诊断糖尿病肾病的有效手段,但在早期并不适于通过一种指标对糖尿病肾病做出判断。如今,作为预防和早期诊断糖尿病肾病的微量白蛋白尿指标已经得到了广泛认可。与之相比,某些生化指标可能会更有优势,这尚需要在今后的研究中加以循证。在实际应用中,应当从患者自身状况、诊疗水平、设备配置等方面出发,进行多指标综合性分析判断,以便更加准确地早期诊断糖尿病肾病。

基金项目

青海大学附属医院中青年科研基金,编号 ASRF-2019-YB-18。

参考文献

- [1] Fioretto, P., Bruseghin, M., Berto, I., *et al.* (2006) Renal Protection in Diabetes: Role of Glycemic Control. *Journal of the American Society of Nephrology*, **17**, S86-S89. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005121343>
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 21.
- [3] 赵京, 王晓阳, 肖静, 等. 尿液血管内皮生长因子作为早期糖尿病肾病诊断的生物学标志物[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25(3): 220-224.
- [4] Zhang, L., Long, J., Jiang, W., *et al.* (2016) Trends in Chronic Kidney Disease in China. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 905-906. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1602469>
- [5] Adamski, J. (2012) Genome-Wide Association Studies with Metabolomics. *Genome Medicine*, **4**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/gm333>
- [6] Afkarian, M., Sachs, M.C., Kestenbaum, B., *et al.* (2013) Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, **24**, 302-308. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070718>
- [7] 林伟卓. 糖尿病早期肾损伤诊断中尿糖、尿微量白蛋白联合检验的临床分析[J]. 当代医学, 2014, 20(338): 85-86.
- [8] 胡俊, 谭红, 王冬梅. 四种尿微量蛋白测定在糖尿病肾病早期诊断的价值[J]. 实用医技杂志, 2007, 14(33): 4557-4558.
- [9] 秦昊, 田浩明, 梁蕊忠. 2 型糖尿病患者血浆和尿纤维连接蛋白与尿转铁蛋白测定的临床意义[J]. 华西医科大学报, 2002, 33(3): 421-423.
- [10] Tofik, R., Torffvit, O., Rippe, B., *et al.* (2009) Increased Urine IgM Excretion Predicts Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Nephropathy. *BMC Medicine*, **7**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-39>
- [11] 闫璞, 张宁, 李同侠, 杜华. 24 h 尿微量白蛋白定量与尿微量白蛋白/肌酐比值在糖尿病肾病中的相关性研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(5): 413-415.
- [12] 乔玉峰, 庞东梓, 等. 糖尿病肾病早期诊断指标研究进展[J]. 国外医学泌尿系统分册, 2005, 25(5): 670.
- [13] Akinlade, K.S., Arinola, O.G., Salimonu, L.S., *et al.* (2004) Circulating Immune Complexes, Immunoglobulin Classes (IgG, IgA and IgM) and Complement Components (C3c, C4 and FactorB) in Diabetic Nigerians. *West African Journal of Medicine*, **23**, 253-255. <https://doi.org/10.4314/wajm.v23i3.28133>
- [14] Bouvet, B.R., Paparella, C.V., Arriaga, S.M., *et al.* (2014) Evaluation of Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase as a Marker of Early Renal Damage in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, **58**, 798-801. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003010>

- [15] Ouchi, M., Oba, K., Motoyama, M., *et al.* (2014) Postprandial Glycemic Control Conditions in Relation to Urinary N-acetyl-beta- β -glucosaminidase in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus without Low Glomerular Filtration Rate. *Diabetes Technology & Therapeutics*, **16**, 41-47. <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0155>
- [16] 孙林, 曾丽霞, 王斌, 等. 白细胞介素 6 反义 RNA 对肾小球系膜细胞的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 1997, 13(1): 6.
- [17] Mantovani, A., Bussolino, F. and Intrano, M. (1997) Cytokine Regulation of Endothelial Cell Function from Molecular Level to the Bedside. *Immunology Today*, **18**, 231-240. [https://doi.org/10.1016/S0167-5699\(97\)81662-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5699(97)81662-3)
- [18] 聂丽华, 曾昭良, 潘东. 白细胞介素因子与不同分型糖尿病肾病之间的关系探讨[J]. 贵州医药, 2017, 41(8): 830-832.
- [19] 何煜, 廖婷婷, 黄龙, 等. 硫辛酸对早期 2 型糖尿病肾病微炎症状态影响的研究[J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35(5): 82-85.
- [20] 卜聪亚, 周玉杰, 赵迎新, 等. 高龄糖尿病合并心房颤动患者高敏 C 反应蛋白和同型半胱氨酸与颈动脉硬化关系的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(9): 903-905.
- [21] Zhang, C., Xiao, C., Wang, P., *et al.* (2004) The Alteration of Th1/Th2/Th17/Treg Paradigm in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Relationship with Diabetic Nephropathy. *Human Immunology*, **75**, 289-296. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2014.02.007>
- [22] Yu, R., Bo, H., Villani, V., *et al.* (2016) The Inhibitory Effect of Rapamycin on Toll Like Receptor 4 and Interleukin 17 in the Early Stage of Rat Diabetic Nephropathy. *Kidney and Blood Pressure Research*, **41**, 55-69. <https://doi.org/10.1159/000368547>
- [23] 於文丽, 吴小燕, 张伶俐, 姚涛. 白细胞介素-17 在肾组织的表达与糖尿病肾病关系探讨[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(11): 958-960.
- [24] 崔海英, 任洪涛, 姜涛, 等. 2 型糖尿病肾病患者血清 TNF- α 、IL-18、ADPN 水平测定[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(9): 1658-1660.
- [25] 唐灵, 梁志清, 刘树娇, 等. 不同分期糖尿病肾病患者血清 IL-18、CRP 水平的变化及意义[J]. 山东医药, 2011, 51(37): 1-3.
- [26] 欧阳清, 梁志清, 刘健, 等. 白细胞介素-18、胱抑素 C 在 2 型糖尿病肾病早期诊断的意义[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(4): 730-731.
- [27] Akagi, Y., Isaka, Y., Arai, M., *et al.* (1996) Inhibition of TGF- β Expression by Antisense Oligonucleotides Suppressed Extracellular Matrix Accumulation in Experimental Glomerulonephritis. *Kidney International*, **50**, 148-155. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.297>
- [28] Pena, R.A., Jerdan, J.A. and Glaser, B.M. (1994) Effects of TGF- β and TGF- β Neutralizing Antibodies Fibroblast Induced Collagen Gel Contraction: Implications for Proliferative Vitreoretinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **35**, 2804-2808.
- [29] Hills, C.E. and Squires, P.E. (2011) The Role of TGF- β and Epithelial-To Mesenchymal Transition in Diabetic Nephropathy. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, **22**, 131-139. <https://doi.org/10.1016/j.cytofr.2011.06.002>
- [30] Sam, R., Wanna, L., Gudehithlu, K., *et al.* (2006) Glomerular Epithelial Cells Transform to Myofibroblasts Early but Not Late Removal of TGF- β 1 Reverses Transformation. *Translational Research*, **148**, 142-148. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2006.04.003>
- [31] Brennan, E.P., Morine, M.J., Walsh, D.W., *et al.* (2012) Nextgeneration Sequencing Identifies TGF- β -Associated Gene Expression Profiles in Renal Epithelial Cells Reiterated in Human Diabetic Nephropathy. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1822**, 589-599. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2012.01.008>
- [32] Chaturbhuj, G.U. and Akamanchi, K.G. (2011) Copper Catalyzed Gombert-Buchmann-Hey Reaction Using Aryldiazonium Tosylate. *Tetrahedron Letters: The International Journal for the Rapid Publication of Preliminary Communications in Organic Chemistry*, **52**, 4950-4953. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.07.074>
- [33] Souissi, M., Feki, M., Mourali, S., *et al.* (2006) Homocysteinemia and Coronary Artery Disease: A Case Control Study in a Tunisian Population. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux*, **99**, 781-785.
- [34] Becker, A., Henry, R.M., Kostense, P.J., *et al.* (2003) Plasma Homocysteine and S-adenosylmethionine in Erythrocytes as Determinants of Carotid Intima-Media Thickness: Different Effects in Diabetic and Non-Diabetic Individual. *Atherosclerosis*, **169**, 323-330. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(03\)00199-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(03)00199-0)
- [35] 杨秀莲, 马丽娟, 温晓燕. 同型半胱氨酸检测在糖尿病肾病中的临床意义[J]. 宁夏医学杂志, 2010, 32(1): 67-68.
- [36] Kassab, A., Ajmi, T., Issaoui, M., *et al.* (2008) Homocysteine Enhances LDL Fatty Acid Peroxidation, Promoting Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *Annals of Clinical Biochemistry*, **45**, 476-480. <https://doi.org/10.1258/acb.2007.007125>

- [37] 罗长青, 王玉梅, 邓安国, 等. 测定血清 CystatinC 浓度判断肾小球滤过率的临床意义[J]. 临床内科杂志, 2003, 20(3): 154.
- [38] 孙红, 陈莎, 段艺, 等. 血清胱抑素 C 在儿童肾脏疾病中的应用研究[J]. 微循环学杂志, 2005, 15(4): 31-32.
- [39] 杨芳. 胱抑素 C 在糖尿病肾病早期诊断中的作用[J]. 医学信息, 2009, 22(12): 232-232.
- [40] 皮婧静, 梁柱, 余宁兰, 等. 胱抑素 C 对糖尿病肾病早期诊断的临床价值探讨[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(23): 7796-7798.
- [41] 陈晖, 朱清, 邵凤民. 血清胱抑素 C 在糖尿病肾病早期诊断中的临床意义[J]. 中国综合临床, 2009, 25(7): 710-711.
- [42] Coil, E., Botey, A., Alvarez, L., et al. (2000) Serum Cystatin C as a New Marker for Non Invasive Estimation of Glomerular Filtration Rate and as a Marker for Early Impairment. *American Journal of Kidney Diseases*, **36**, 29-34. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2000.8237>
- [43] Dharnidharka, V.R., Kwon, C. and Stevens, G. (2002) Serum Cystatin C Is Superior to Serum Creatinine as a Marker of Kidney Function: A Meta-Analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, **40**, 221-226. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.34487>
- [44] 秦明明, 朱其铮, 张育琴, 张洪旭. 胱抑素 C 及同型半胱氨酸在糖尿病肾病中的检测及其临床意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(28): 3497-3499.
- [45] Tervaert, T.W., Mooyaart, A.L., Amann, K., et al. (2010) Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **21**, 556-563. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010010>
- [46] 刘洋, 程庆砾. 糖尿病早期肾小管间质病变的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(34): 2710.
- [47] Lizicarova, D., Krahulec, B., Hirnerova, E., Gaspar, L. and Celecova, Z. (2014) Risk Factors in Diabetic Nephropathy Progression at Present. *Bratislavské Lekárske Listy*, **115**, 517-521. https://doi.org/10.4149/BLL_2014_101
- [48] 王瑞英, 姚敏, 王绵, 等. 2 型糖尿病模型大鼠肾小管上皮细胞中 TGF- β 1 的表达与肾功能的关系[J]. 中国老年学杂志, 2005, 25(5): 549-551.
- [49] 陈婧. 糖尿病肾病早期诊断及肾活检指征[J]. 肾脏与透析移植杂志, 2011, 20(4): 349-350.
- [50] 蒋振兴, 王毓, 丁玖乐, 等. 血氧水平依赖 MRI 评估糖尿病肾病肾功能损伤的研究[J]. 磁共振成像, 2015, 6(7): 524-528.
- [51] 彭国平, 王江, 张鹏. 糖尿病肾病的彩色多普勒超声研究进展[J]. 湖北中医药大学学报, 2013, 15(4): 67-69.
- [52] 郑向红, 宁宁, 等. 99Tcm-DTPA 肾动态显像及血清胱抑素 C 检测在糖尿病肾病早期诊断中的临床应用[J]. 陕西医学杂志, 2013, 42(7): 786-788.
- [53] 徐梅华, 蔡克银. 2 型糖尿病患者踝臂指数与糖尿病肾病的关系研究[J]. 实用预防医学, 2012, 19(9): 1418-1420.
- [54] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 最新糖尿病肾病防治专家共识(2014 版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.
- [55] Molitch, M.E., Steffes, M.W., Cleary, P.A., et al. (1993) Baseline Analysis of Renal Function in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney International*, **43**, 668-674. <https://doi.org/10.1038/ki.1993.96>
- [56] Parving, H.H., Hommel, E., Mathiesen, E., et al. (1988) Prevalence of Microalbuminuria, Arterial Hypertension, Retinopathy and Neuropathy in Insulin-Dependent Diabetic Patients. *British Medical Journal (Clinical Research ed.)*, **29**, 156-163. <https://doi.org/10.1136/bmj.296.6616.156>
- [57] Cecile, D., Beryl, V.L. and Francoise, V.K. (1996) Clinical Correlates of Advanced Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Clinical Epidemiology*, **49**, 679-685. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(95\)00582-X](https://doi.org/10.1016/0895-4356(95)00582-X)
- [58] Parving, H.H., Gall, M.A., Skott, P., Jorgensen, H.E., Lokkegaard, H., Jorgensen, F., Nielsen, B. and Larsen, S. (1992) Prevalence and Causes of Albuminuria in Noninsulin-Dependent Diabetic Patients. *Kidney International*, **41**, 758-762. <https://doi.org/10.1038/ki.1992.118>
- [59] Chavers, B.M., Mauer, S.M., Ramsay, R.C., et al. (1994) Relationship between Retinal and Glomerular Lesions in IDDM Patients. *Diabetes*, **43**, 441-446. <https://doi.org/10.2337/diab.43.3.441>