

# 糖尿病肾病的发病机制及其早期生物标志物的研究进展

王玉金, 侯志梅

新疆医科大学第二附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月11日; 录用日期: 2024年4月4日; 发布日期: 2024年4月12日

## 摘要

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)常见的微血管并发症之一。近年来,人们逐渐认识到炎症在调节DKD过程中起重要的作用,炎症也被认为是DKD进展的一个重要驱动因素,未来应该从免疫炎症和细胞水平方面更加深入研究DKD的发病机制以及探索DKD早期生物标志物以利于早期诊断、早治疗、延缓肾功能衰竭。本文主要对DKD的发病机制及其早期生物标志物的作用作一综述,以期对DKD的早期诊断提供理论支撑。

## 关键词

糖尿病肾病, 炎症, 细胞因子

# Research Progress on Pathogenesis and Early Biomarkers of Diabetic Kidney Disease

Yujin Wang, Zhimei Hou

The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 11<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 4<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 12<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Diabetic kidney disease (DKD) is one of the common microvascular complications of diabetes mellitus. In recent years, people have gradually realized that inflammation plays an important role in the regulation of DKD, and inflammation is also considered to be an important driving factor for the progression of DKD. In the future, more in-depth research should be conducted on the pathogenesis of DKD from the perspectives of immune inflammation and cellular level, as well as exploring early biomarkers for DKD to facilitate early diagnosis, treatment, and delay renal failure. This article mainly reviews the pathogenesis of DKD and the role of early biomarkers, in order to

provide theoretical support for the early diagnosis of DKD.

## Keywords

DKD, Inflammation, Cytokine

Copyright © 2024 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. DKD 的发病机制

### 1.1. 代谢异常

糖尿病是引起终末期肾病的主要原因,慢性肾脏病的防治已成为世界各国所面临的重要公共卫生问题[1]。机体长期处于高血糖状态下,全身脏器出现糖代谢异常,其中肾脏、眼、神经等组织的糖代谢明显增强。葡萄糖转运体 1 的活性增强、胰岛素受体数量增加,细胞内高糖环境引起损伤介质产生过多,这又进一步促进葡萄糖受体 1 的活性增强,导致细胞内葡萄糖超负荷,使得多元醇途径活化,蛋白质糖基化终末产物生成增加。晚期糖基化终产物(advanced glycation end-products, AGEs)是指还原糖与蛋白质、脂类和核酸氨基酸结合发生的不可逆性非酶学糖基化反应的产物,高血糖等条件可以加速 AGEs 的产生[2]。与其受体结合,激活细胞内多个信号级联反应,进而引起细胞炎症、凋亡与自噬,最终导致肾脏微血管的损伤。机体内 AGEs 的形成增加,通过促炎作用引起内皮细胞和单核细胞的活化,从而导致微血管和大血管病变。Katz R 等[3]研究表明,AGEs 的积累在 DM 患者血管钙化的发展中起着关键作用。

Hasegawa 等[4]在 1991 第一次提出细胞因子参与 DKD 的发生过程,学者们认为肿瘤坏死因子和白细胞介素-1 可能参与了 DKD 的发生和进展,在 DM 小鼠模型的肾小球基底膜上沉积的 AGEs 可能刺激效应细胞产生这些细胞因子。目前人们的饮食中含有大量的 AGEs,这与食物的烹饪方式有关系。食物经过烤、焙、煎、炸后出现的色、香、味的物质,这一过程叫做 Maillard 反应,其产物就是 AGEs。2017 年国外一项横断面研究表明,限制饮食中 AGEs 摄入或者改变食物的烹饪方式,避免长时间的高温烹饪,如煎、炸、烘、烤等,尽可能在高湿度的情况下进行加工,例如蒸或煮,可以有效降低 AGEs 的含量,长期高 AGEs 饮食可能导致血管功能障碍和炎症激活,促进 T2DM 患者血管并发症的进展[5]。明确糖基化终产物对机体的各种作用可能是未来研究糖代谢异常所致 DKD 发病的一个重要方向。

### 1.2. 氧化应激

机体高血糖状态下,机体氧化系统和抗氧化系统失衡,细胞内过多的葡萄糖自身氧化造成细胞内线粒体超负荷,氧代谢产物-活性氧产生过多[6]。活性氧可诱导多种损伤介质,促进肾小球细胞外基质合成增多,导致肾小球纤维化;活性氧也可导致基底膜破坏和间质细胞浸润增多,导致肾小管间质纤维化[6]。细胞内各种信号通路通过促进纤维化相关因子,从而促进 DKD 肾间质纤维化的发展,最终导致慢性肾功衰竭。

### 1.3. 免疫反应

#### 1.3.1. 巨噬细胞与 DKD 发病的关系

单核细胞通常在血液中停留一天左右,在单核细胞趋化蛋白-1 等趋化因子的作用下迁移至全身组织

器官, 发育为巨噬细胞, 在局部微环境中由不同类型的趋化因子或者炎症介质的作用下, 被分化为功能和特性不相同的两个巨噬细胞亚群, 其中 M1 型巨噬细胞(type-1 macrophage, M1)有强大的吞噬杀菌能力, 可通过释放趋化因子和促炎细胞因子如白介素 1、白介素 6、肿瘤坏死因子等而引发炎症反应[7]。M2 型巨噬细胞(type-2 macrophage, M2)通过分泌白介素 10、转化生长因子等介导产生抑制炎症的作用和参与损伤组织的修复和纤维化。Landis 等[8]研究提出 M1 通过促进促炎因子和活性氧的生成来促进炎症过程, 而 M2 通过释放生长因子来抑制炎症并参与组织的修复。M2 型促进肾脏修复和减缓 DKD 进展的机制仍存在争议, 值得进一步研究。

### 1.3.2. 单核细胞趋化蛋白 1 与 DKD 的关系

Nadkarni 等[9]研究表明巨噬细胞浸润肾组织是由于趋化因子表达的上调, 如单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP1)在 DKD 动物模型的尿液中高表达, 表明该生物标志物在 DKD 进展中发挥一定的作用。Satirapoj 等[10]研究指出, 尿中 MCP1 水平的升高与 DM 患者的肾功能的下降密切相关, 这表明排泄的 MCP1 水平可能是预测 DKD 进展的一个有效的生物标志物。

### 1.3.3. 集落刺激因子 1 与 DKD 的关系

集落刺激因子 1 (colony-stimulating factor, CSF-1), 是一种同型二聚体糖蛋白, CSF-1 在肾小球系膜细胞、上皮细胞和内皮细胞中表达。Lenda 等[11]做动物实验研究表明, 在肾脏的炎症过程中, 小鼠 CSF1 的缺失导致巨噬细胞招募和增殖的减弱。Naito 等[12]研究表明, 将产生 CSF1 的细胞植入自身免疫性狼疮小鼠体内, 其肾脏会刺激局部巨噬细胞介导的炎症发生。此外, Lim 等[13]研究提出使用抗 CSF1 受体的抗体可以减少啮齿动物肾脏疾病模型中巨噬细胞的聚集, 包括单侧输尿管梗阻、同种异体肾移植排斥反应和 DKD。综上所述, CSF1 是多种肾脏疾病中巨噬细胞发挥作用的关键因素。

机体免疫系统的失调是 DKD 启动的一个重要决定因素。很多研究已经表明 T 细胞、B 细胞和自然杀伤细胞是炎症的关键驱动因素。活化的 T 细胞通过细胞毒性作用能直接引起肾脏损伤。这可能是由 T 细胞分泌的促炎细胞因子激活邻近的巨噬细胞, 并刺激肾小球细胞产生 MCP1 和 CSF-1。这些研究表明免疫系统成分参与了 DKD 的发生, 并且粘附分子和趋化因子在 DKD 的炎症进展中发挥了重要作用, 对于 DKD 相关的具体的免疫机制还需要进一步探索。

## 1.4. 炎症反应

炎症反应是 DKD 各阶段进展的危险因素之一, DKD 是一种炎性疾病[14]。机体的代谢异常会引起慢性炎症反应, 慢性炎症会使得 M1 和 M2 巨噬细胞表型失衡。慢性炎症在肥胖和胰岛素抵抗的进展中也起着重要作用, 炎症逐渐被认为是导致糖尿病患者动脉粥样硬化改变和微血管并发症进展的原因。肿瘤坏死因子是肾脏中单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein1, MCP1)表达的诱导因素。肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )也在脂肪组织中表达, 并与胰岛素抵抗和 T2DM 的发病机制有关。已有研究表明[15], 肾脏疾病患者的血清中 TNF- $\alpha$  的浓度和尿中 TNF- $\alpha$  的排泄率均有所增加, 提示体循环中过量的 TNF- $\alpha$  可能导致趋化因子的上调。此外, 血清中 TNF 受体(TNF-R1 或 TNF-R2)水平的升高与肾功能下降或肾功能衰竭的风险密切相关。国外一项研究表明[16], DKD 患者的 IL-6、IL-10、IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  水平高于无 DKD 患者。Niewczas 等[17]研究提出 17 个富含 TNF-R 家族成员的蛋白, 这些蛋白与 10 年内发生肾功能衰竭的风险相关。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)属于非糖基化聚合蛋白, 在肝脏中合成, 胰岛素抵抗患者对胰岛素的敏感性降低, 这可能使其对肝脏合成 CRP 的抑制作用减弱, 从而引起 CRP 水平升高。而 DKD 患者体内胰岛素抵抗、炎症反应进一步加重, CRP 水平升高更为显著。彭等[18]研究表明 CRP 是 DM 患者肾损伤的独立危险因素。有研究表明[19], 超敏 C 反应蛋白、血清同型半胱氨酸、胱抑素 C

也可以作为 DM 患者早期肾损伤的一个灵敏的标志物。在临床上为了延缓 DKD 的进展所使用的药物在预防和阻止 DKD 进展方面远远不够, 学者们一直在研究导致肾脏损害的分子基础, 并开发新的药物。近几年的研究较多关注 DKD 的炎症调节因子, 在动物模型和 DKD 患者中均发现, 炎症介质的水平在血液和肾组织活检病理涂片中均有所增加, 炎症介质对于 DKD 早期诊断至关重要。

### 1.5. 遗传因素

Shikata 等[20]研究表明细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule 1, ICAM1)基因的缺失改善了小鼠的肾脏炎症, ICAM1 参与了 DKD 的发病机制。遗传易感性和家族聚集性在 DKD 的发病过程中也有重要的因素, 在遗传因素方面仍需要不断探索。

### 1.6. 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的激活

Ruggenenti 等[21]研究表明 DKD 的关键决定因素之一是肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统激活, 随后导致肾小球内压力升高、肾脏血流动力学紊乱、促炎因子的分泌, 最终导致肾小球硬化。Mezzano 等[22]研究发现血管紧张素 II 通过 ANGII 1 型受体对 DKD 的炎症发展过程发挥着重要的刺激作用。这些研究表明, 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统激活参与了 DKD 的发生, 这可能是为进一步研究 DKD 提供了方向。

以上从不同方向阐述了 DKD 发病的可能机制, 其中炎症因素不仅贯穿 DKD 各阶段, 并与大部分其他发病机制相互关联, 所以, 我认为可以着重从炎症因素方向探索 DKD 的早期诊断。

## 2. DKD 的早期生物标志物

### 2.1. 微量蛋白尿

DKD 诊断的“金标准”是肾脏活检, 然而, 临床工作中很少使用该确诊方法。在临床上常用微量蛋白尿作为 DKD 早期预测的指标。Chen 等[23]研究表明, T2DM 患者也可发展为非蛋白尿性肾功能不全, 这提示蛋白尿不是 DKD 发生的先决条件。而且 T2DM 患者出现微量蛋白尿之后大多数患者的尿液后期又会恢复正常。故目前临床上亟待解决的是寻找早期预测 DKD 的生物标志物, 为早期诊断 DKD 并延缓病情进展提供依据。

### 2.2. 新型炎症生物标志物

Akbas 等[24]研究发现血小板计数/淋巴细胞计数(PLR)是慢性肾病患者尿白蛋白的独立危险因素, 随着 PLR 的升高, 尿白蛋白也升高, PLR 有可能参与 DKD 的发生和发展。国内一项研究表明[25], 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数(NLR)、PLR、平均血小板体积三者均是早期 DKD 的危险因素。上述研究提示我们有望依靠进一步研究 PLR 与 DKD 的相关性, 从而早期诊断 DKD。高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)通过阻止巨噬细胞迁移和低密度脂蛋白胆固醇氧化来阻断单核细胞的促炎和促氧化作用[26]。Kanbay 等[27]研究发现, 较高单核细胞计数和较低 HDL-C 水平是炎症和动脉粥样硬化的预测指标。国外一项研究结果表明[28], 体重指数与血液炎症标志物中单核细胞/高密度脂蛋白比值(MHR)的相关性较强。中性粒细胞计数/淋巴细胞计数(NLR)、PLR 是新型的可稳定反映机体炎症状态的全身炎症反应标志物, 它与 T2DM 及其并发症如糖尿病视网膜病变、DKD、DM 引起的大血管病变均密切相关[29] [30]。近年来, 大量的观察结果已经将这些生物标志物与心血管疾病联系起来, 也涉及肾脏、颈动脉相关病变[31] [32] [33]。最近一项研究表明[34], DKD 患者的 MHR 高于非肾病组, 而蛋白尿与 MHR 无相关性, 该研究是横断面研究, 但纳入的病例数较少, 目前还需要综合的研究来揭示 MHR 和蛋白尿之间的关系。



### 2.3. 血脂异常

DM 患者血中的甘油三酯和极低密度脂蛋白水平明显升高, 机体长期处于高血脂状态, 引起胰岛素抵抗, 胰岛素与血中高密度脂蛋白胆固醇的含量呈正相关, 故高密度脂蛋白胆固醇的合成减少[35]。LDL-C 是临床血脂检测中的常规项目, 有 2 种亚型, 其中, 颗粒较大、密度接近 1.02 g/ml 为 A 型, 而颗粒较小、密度接近 1.06 g/ml 为 B 型, 即小而低密度脂蛋白胆固醇(small dense low-density lipoprotein cholesterol, sdLDL-C)。T2DM 合并肥胖者以胰岛素抵抗多见, Palazhy 等[36]研究表明胰岛素抵抗患者血清 LDL-C 是以 sdLDL-C 为主, 测定血清中 sdLDL-C 能更加精准的显示 LDL-C 的水平。范等[37]研究表明 sdLDL-C 对 T2DM 患者早期肾损伤具有较高的预测价值, 可用于 DKD 的早期诊断。这种胆固醇还未在临床上大量使用, 还需要更多的临床研究进一步证实其在早期 DKD 中的价值。

### 3. 总结

国内外学者对于 DKD 的发病机制及早期预测进行了大量研究, DKD 的发病机制是由遗传因素、糖代谢异常因素、炎症因素等多因素共同作用形成的, 其过程复杂, 应多种角度考虑其发病原因, 才能更有效地寻找 DKD 的有效治疗方案。

由于对 DKD 的早期诊断仍然是困难的, DKD 的早期预测是一个重要的课题。DKD 的很多发病因素都会引起肾脏慢性炎症反应, 研究这种促炎环境的原因以及这些途径对认识 DKD 的发展有深刻的意义, 未来应加强 DKD 分子、细胞水平的探索。

通过现有的研究表明, 生物标志物对于早期 DKD 的预测价值具有重要的意义, 其中包括新型炎症性生物标志物、血脂指标等, DKD 发病机制中涉及到细胞信号通路中相关的细胞因子等方面仍有待探索, 这些新的靶点对临床治疗提供帮助。

### 参考文献

- [1] Mathers, C.D. and Loncar, D. (2006) Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLOS Medicine*, **3**, e442. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
- [2] Forbes, J.M., Soldatos, G. and Thomas, M.C. (2005) Below the Radar: Advanced Glycation End Products That Detour "Around the Side". Is HbA1c Not an Accurate Enough Predictor of Long Term Progression and Glycaemic Control in Diabetes? *Clinical Biochemist Reviews*, **26**, 123-134.
- [3] Katz, R., Wong, N.D., Kronmal, R., et al. (2006) Features of the Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus as Predictors of Aortic Valve Calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*, **113**, 2113-2119. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.598086>
- [4] Hegab, Z., Gibbons, S., Neyses, L., et al. (2012) Role of Advanced Glycation End Products in Cardiovascular Disease. *World Journal of Cardiology*, **4**, 90-102. <https://doi.org/10.4330/wjc.v4.i4.90>
- [5] Di Pino, A., Currenti, W., Urbano, F., et al. (2017) High Intake of Dietary Advanced Glycation End-Products Is Associated with Increased Arterial Stiffness and Inflammation in Subjects with Type 2 Diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **27**, 978-984. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.06.014>
- [6] Sun, M.Y., Wang, S.J., Li, X.Q., et al. (2019) CXCL6 Promotes Renal Interstitial Fibrosis in Diabetic Nephropathy by Activating JAK/STAT3 Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article 224. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00224>
- [7] Fujita, T., Hemmi, S., Kajiwara, M., et al. (2013) Complement-Mediated Chronic Inflammation Is Associated with Diabetic Microvascular Complication. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **29**, 220-226. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2380>
- [8] Landis, R.C., Quimby, K.R. and Greenidge, A.R. (2018) M1/M2 Macrophages in Diabetic Nephropathy: Nrf2/HO-1 as Therapeutic Targets. *Current Pharmaceutical Design*, **24**, 2241-2249. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180716163845>
- [9] Nadkarni, G.N., Rao, V., Ismail-Beigi, F., et al. (2016) Association of Urinary Biomarkers of Inflammation, Injury, and Fibrosis with Renal Function Decline: The ACCORD Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*

- ogy, **11**, 1343-1352. <https://doi.org/10.2215/CJN.12051115>
- [10] Satirapoj, B., Dispan, R., Radinahamed, P., *et al.* (2018) Urinary Epidermal Growth Factor, Monocyte Chemoattractant Protein-1 or Their Ratio as Predictors for Rapid Loss of Renal Function in Type 2 Diabetic Patients with Diabetic Kidney Disease. *BMC Nephrology*, **19**, Article No. 246. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1043-x>
- [11] Lenda, D.M., Kikawada, E., Stanley, E.R., *et al.* (2003) Reduced Macrophage Recruitment, Proliferation, and Activation in Colony-Stimulating Factor-1-Deficient Mice Results in Decreased Tubular Apoptosis during Renal Inflammation. *The Journal of Immunology*, **170**, 3254-3262. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.6.3254>
- [12] Naito, T., Yokoyama, H., Moore, K.J., *et al.* (1996) Macrophage Growth Factors Introduced into the Kidney Initiate Renal Injury. *Molecular Medicine*, **2**, 297-312. <https://doi.org/10.1007/BF03401628>
- [13] Lim, A.K., Ma, F.Y., Nikolic-Paterson, D.J., *et al.* (2009) Antibody Blockade of *c-fms* Suppresses the Progression of Inflammation and Injury in Early Diabetic Nephropathy in Obese *db/db* Mice. *Diabetologia*, **52**, 1669-1679. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1399-3>
- [14] 朱志伟, 叶玉燕, 陈丽萍, 等. 糖尿病肾病患者自身免疫及微炎症指标间的相关性和肾功能关系的研究[J]. 中国预防医学杂志, 2020, 21(6): 628-631.
- [15] Niewczas, M.A., Gohda, T., Skupien, J., *et al.* (2012) Circulating TNF Receptors 1 and 2 Predict ESRD in Type 2 Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, **23**, 507-515. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011060627>
- [16] Fathy, S.A., Mohamed, M.R., Ali, M.A.M., *et al.* (2019) Influence of *IL-6*, *IL-10*, *IFN-γ* and *TNF-α* Genetic Variants on Susceptibility to Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Biomarkers*, **24**, 43-45. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1501761>
- [17] Niewczas, M.A., Pavkov, M.E., Skupien, J., *et al.* (2019) A Signature of Circulating Inflammatory Proteins and Development of End-Stage Renal Disease in Diabetes. *Nature Medicine*, **25**, 805-813. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0415-5>
- [18] 彭健韞, 金菊, 项美娟, 等. 血清及尿液生化指标对糖尿病肾病的早期诊断价值分析[J]. 浙江医学, 2022, 44(13): 1397-1401.
- [19] 王洪飞, 郭丽, 林静佳, 等. 同型半胱氨酸、胱抑素 C 联合超敏 C 反应蛋白在早期糖尿病肾病诊断中的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(12): 2048-2051.
- [20] Shikata, K., Okada, S., Matsuda, M., *et al.* (2003) Intercellular Adhesion Molecule-1-Deficient Mice Are Resistant against Renal Injury after Induction of Diabetes. *Diabetes*, **52**, 2586-2593. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.10.2586>
- [21] Ruggenenti, P., Cravedi, P. and Remuzzi, G. (2010) The RAAS in the Pathogenesis and Treatment of Diabetic Nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*, **6**, 319-330. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.58>
- [22] Mezzano, S., Droguett, A., Burgos, M.E., *et al.* (2003) Renin-Angiotensin System Activation and Interstitial Inflammation in Human Diabetic Nephropathy. *Kidney International Supplements*, **64**, S64-S70. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.64.s86.12.x>
- [23] Chen, S.A., Zhang, M.M., Zheng, M., *et al.* (2020) The Preablation Monocyte/High Density Lipoprotein Ratio Predicts the Late Recurrence of Paroxysmal Atrial Fibrillation after Radiofrequency Ablation. *BMC Cardiovascular Disorders*, **20**, Article No. 401. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01670-3>
- [24] Akbas, E.M., Demirtas, L., Ozcicek, A., *et al.* (2014) Association of Epicardial Adipose Tissue, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio with Diabetic Nephropathy. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **7**, 1794-1801.
- [25] 黄冉冉, 需英英, 陈矢. 比较中性粒细胞/淋巴细胞、血小板/淋巴细胞和平均血小板体积对早期糖尿病肾病的预测价值[J]. 中华内分泌外科杂志, 2019, 13(1): 76-80.
- [26] Parthasarathy, S., Barnett, J. and Fong, L.G. (1990) High-Density Lipoprotein Inhibits the Oxidative Modification of Low-Density Lipoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, **1044**, 275-283. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(90\)90314-N](https://doi.org/10.1016/0005-2760(90)90314-N)
- [27] Kanbay, M., Solak, Y., Unal, H.U., *et al.* (2014) Monocyte Count/HDL Cholesterol Ratio and Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease. *International Urology and Nephrology*, **46**, 1619-1625. <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0730-1>
- [28] Poddar, M., Chetty, Y. and Chetty, V.T. (2017) How Does Obesity Affect the Endocrine System? A Narrative Review. *Clinical Obesity*, **7**, 136-144. <https://doi.org/10.1111/cob.12184>
- [29] Ulu, S.M., Dogan, M., Ahsen, A., *et al.* (2013) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Quick and Reliable Predictive Marker to Diagnose the Severity of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Technology and Therapeutics*, **15**, 942-947. <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0097>
- [30] 刘光辉, 方萍, 赵家胜. 血小板/淋巴细胞比值和 2 型糖尿病微血管病变的相关性[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(20):

---

3306-3309.

- [31] Ganjali, S., Gotto, A.M., Ruscica, M., *et al.* (2018) Monocyte-to-HDL-Cholesterol Ratio as a Prognostic Marker in Cardiovascular Diseases. *Journal Cellular Physiology*, **233**, 9237-9246. <https://doi.org/10.1002/jcp.27028>
- [32] Chen, J.W., Li, C., Liu, Z.H., *et al.* (2019) The Role of Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio in Prediction of Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, **10**, Article 191. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00191>
- [33] Kurtul, A. and Ornek, E. (2019) Platelet to Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Angiology*, **70**, 802-818. <https://doi.org/10.1177/0003319719845186>
- [34] Efe, F.K. (2021) The Association between Monocyte HDL Ratio and Albuminuria in Diabetic Nephropathy. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **37**, 1128-1132. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.4.3882>
- [35] Liu, M., Chung, S., Shelness, G.S., *et al.* (2012) Hepatic ABCA1 and VLDL Triglyceride Production. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1821**, 770-777. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2011.09.020>
- [36] Palazhy, S., Viswanathan, V., *et al.* (2017) Lipid Abnormalities in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Overt Nephropathy. *Diabetes & Metabolism Journal*, **41**, 128-134. <https://doi.org/10.4093/dmj.2017.41.2.128>
- [37] 范世珍, 陈旭娜, 于海波. 血清小而密低密度脂蛋白胆固醇对2型糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(5): 800-803.