

临床研究

· 论著 ·

尿 L-FABP、KIM-1、NGAL 和血清 cystatin C 在糖尿病肾病中的变化及意义

梁雅灵 杨茂君 李衍辉 黎秋晗 黄炜 徐勇

【摘要】 目的 探讨尿液肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)、肾损伤分子-1(KIM-1)、中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)和血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂(cystatin) C 水平在糖尿病肾病患者中的改变以及临床意义。**方法** 纳入 2011 年 10 月至 2012 年 10 月泸州医学院附属医院内分泌科确诊为 2 型糖尿病(T2DM)的住院患者 118 例,根据尿微量白蛋白/肌酐比值(UACR)分为正常白蛋白尿组($n=45$)、微量白蛋白尿组($n=42$)以及大量白蛋白尿组($n=31$)。同时选择同期健康体检者 41 名作为正常对照组。采用 ELISA 法检测尿 L-FABP、KIM-1 和 NGAL,免疫比浊法检测血清 cystatin C。所有尿液检测指标经尿肌酐校正,比较各组间各标志物的变化情况及与 UACR、估计的肾小球滤过率(eGFR)的相关性。**结果** 与正常对照组相比,糖尿病各组尿 L-FABP 和血清 cystatin C 水平明显升高($\chi^2=77.959, 104.003, P$ 均 <0.05);尿 KIM-1 水平亦明显升高($\chi^2=29.711, P<0.05$)。微量白蛋白尿组与大量白蛋白尿组尿 NGAL 水平较正常对照组和正常白蛋白尿组明显升高($\chi^2=23.833, P<0.05$),但在正常白蛋白尿组与正常对照组间未见明显变化。尿 L-FABP、KIM-1、NGAL 及血清 cystatin C 与 UACR 呈正相关($r=0.719, 0.427, 0.327, 0.726, P$ 均 <0.01);仅 L-FABP、血清 cystatin C 与 eGFR 呈负相关($r=-0.301, -0.791, P<0.01$)。**结论** 尿 L-FABP、KIM-1、NGAL 和血清 cystatin C 在糖尿病肾病早期显著升高,其中尿 L-FABP 和血清 cystatin C 可能是反映糖尿病肾损伤较好的生物学指标。

【关键词】 糖尿病肾病;肝型脂肪酸结合蛋白;肾损伤分子-1;中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白;血清 cystatin C

基金项目:四川省教育厅重点项目(10ZA036);四川省国际合作项目(14GH0003)

Changes of urinary L-FABP, KIM-1, NGAL and serum cystatin C in diabetic nephropathy and its clinical value Liang Yaling, Yang Maojun, Li Yanhui, Li Qiuhan, Huang Wei, Xu Yong. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Sichuan Medical University, Luzhou 646000, China
Corresponding author: Xu Yong, Email: xywyll@aliyun.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes of urinary liver-type fatty acid binding protein (L-FABP), kidney injury molecule-1 (KIM-1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and serum cystatin C in diabetic nephropathy and its clinical value. **Methods** A total of 118 patients diagnosed with type 2 diabetes in the Department of Endocrinology of Affiliated Hospital of Sichuan Medical University from October 2011 to October 2012 were recruited in this study. According to their urinary albumin-to-creatinine ratio(UACR), patients were divided into normal albuminuria group($n=45$), microalbuminuria group($n=42$), and macroalbuminuria group($n=43$). A total of 41 healthy subjects were enrolled as normal control group($n=41$). Enzyme-linked immunosorbent assays were used to measure the levels of urinary L-FABP, KIM-1 and NGAL. Turbidimetric inhibition immuno-assay was used to measure the expression of serum cystatin C. All the urinary indicators were adjusted by the level of urine creatinine. Changes of biomarkers in each group and their correlations between UACR, eGFR were also compared. **Results** Compared with normal control group, urinary L-FABP and serum cystatin C were significantly increased in diabetic groups ($\chi^2=77.959, 104.003, all P<0.05$); urinary KIM-1 was also significantly increased ($\chi^2=29.711, P<0.05$). Urinary NGAL was increased in microalbuminuria group and macroalbuminuria group compared with normal control group and normal albuminuria group($\chi^2=23.833, P<0.05$), but there were

no significant difference between normal albuminuria group and normal control group. Urinary L-FABP, KIM-1, NGAL and serum cystatin C were positively correlated with UACR ($r = 0.719, 0.427, 0.327, 0.726$, all $P < 0.01$); while L-FABP and serum cystatin C were negatively correlated with eGFR ($r = -0.301, -0.791$, all $P < 0.01$). **Conclusion** Urinary L-FABP, KIM-1, NGAL and serum cystatin C are increased in early diabetic nephropathy, while urinary L-FABP and serum cystatin C may be the better biomarkers to predict diabetic renal injury.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Liver-type fatty acid binding protein; Kidney injury molecule-1; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Serum cystatin C

Fund program: Educational Commission of Sichuan Province of China(10ZA036); Project of Sichuan International Cooperation(14GH0003)

糖尿病肾病(DN)的病程呈进行性不可逆发展,严重影响患者的预后和生命,因此早期诊断和治疗至关重要。微量白蛋白尿作为早期识别 DN 最主要的依据之一,因其检测时出现较大的变异性以及与肾功能损害进展缺乏一致性,常出现在早期肾损伤之后^[1]。因此迫切需要寻找能够预测或诊断早期 DN 的有效生物学标志物。

尿肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)、肾损伤分子-1(KIM-1)、中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)常反映肾小管-间质损伤,是近年来诊断急性肾损伤比较新颖的生物学标志物^[2-4]。另外血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂(cystatin)C 因与年龄、性别、肌肉量、饮食、血脂和炎性反应无关,且在小儿及中、老年中均适用,在肾小球早期损害中其敏感性高于肌酐等其他指标,故已成为反映肾小球滤过率非常稳定的指标^[5]。

目前,虽然肾损害的早期诊断标志物引起了广泛关注和研究,但是较少有研究同时关注尿 L-FABP、KIM-1、NGAL 和血清 cystatin C 是否能成为诊断早期 DN 的重要标志物。故本研究以 2 型糖尿病患者为研究对象,检测尿 L-FABP、KIM-1、NGAL 及血清 cystatin C 水平,观察其与尿微量白蛋白/肌酐比值(UACR)及估计的肾小球滤过率(eGFR)的相关性,探讨其在 DN 患者中的改变及临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2011 年 10 月至 2012 年 10 月在泸州医学院附属医院内分泌科住院治疗的 118 例 2 型糖尿病患者,均符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断和分型标准且年龄 >40 岁。排除标准:(1)泌尿系统疾病,如原发性肾炎或其他继发性肾炎,泌尿系统感染,急、慢性肾功能不全等。(2)合并高血压、妊娠、恶性肿瘤、外伤、严重心功能不全、痛风、自身免疫性疾病、肝病和近期感染等。根据 UACR 将糖尿病患者分为 3 组:正常白蛋白尿组 45 例,男 18 例,女 27 例,平均年龄(59.0 ± 8.4)岁, UACR <30 mg/g;微量白蛋白尿组 42 例,男 17 例,

女 25 例,平均年龄(61.9 ± 8.7)岁, UACR $30 \sim 300$ mg/g;大量白蛋白尿组 31 例,男 15 例,女 16 例,平均年龄(60.1 ± 10.0)岁, UACR >300 mg/g。另选同期健康体检者 41 名作为正常对照组,男 10 名,女 31 名,平均年龄(58.2 ± 10.2)岁。本研究得到我院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料及标本收集 无菌尿管收集研究对象清洁中段尿液标本 5 ml, 4 000 r/min ($r = 13$ cm)离心 5 min,存于 -80°C 冰箱保存待检。同时空腹抽静脉血 4 ml,分离血清存于 -80°C 冰箱保存。避免反复冻融。并且收集受试者性别、年龄、身高、体重以及本院中心实验室所检测的肾功能、生化等资料。采用中国人改良简化 MRDD 方程: $\text{eGFR} [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}] = 186 \times (\text{肌酐}/88.4)^{-1.154} \times \text{年龄} - 0.203 \times (\text{中国} \times 1.233) \times (\text{女性} \times 0.742)^{[6]}$ 。

1.2.2 试验方法 运用 ELISA 试剂盒分别检测尿液中 L-FABP、KIM-1、NGAL 浓度,试剂盒分别购自 Hycult biotech、R&D system、Ray Biotech 公司,实验方法严格按试剂盒说明书进行操作,根据标本吸光度计算标本相应的 L-FABP、KIM-1、NGAL 水平。血清 cystatin C 浓度采用免疫比浊法进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料符合正态分布及方差齐性,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用 One-way ANOVA 方差分析;不符合正态分布及方差齐性,用中位数(四分位间距)表示,组间差异比较采用非参数(Kruskal-Wallis)检验;相关性分析采用 Spearman 分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般临床资料及生化指标比较 各组年龄、身高、体重及体重指数比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组、大量白蛋白尿组病程、空腹血糖、餐后血糖、平均

血糖、HbA1c 水平均明显高于正常对照组 (P 均 < 0.05)。

随着 UACR 的增加,血肌酐、尿素氮水平逐渐升高并且在大量白蛋白尿组达最高 ($P < 0.05$)。糖尿病各组的血脂水平除甘油三酯外均有所变化,总胆固醇水平在大量白蛋白尿组中较正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组明显升高 ($P < 0.05$);高密度脂蛋白-胆固醇和低密度脂蛋白-胆固醇水平在正常白蛋白尿组与微量白蛋白尿组中均较正常对照组降低 ($P < 0.05$)。另外,糖尿病各组中血清白蛋白随着 UACR 增加而降低,并且在大量白蛋白尿组达最低 ($P < 0.05$),而糖尿病各组中的血红蛋白较正常对照组呈降低趋势,且在大量白蛋白尿组达最低 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 各组尿 L-FABP、KIM-1、NGAL 及血清 cystatin C 水平比较 所有尿液检测指标通过尿肌酐校正后,尿

L-FABP 和血清 cystatin C 水平在正常对照组、正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组和大量白蛋白尿组中呈逐渐上升趋势,并在大量白蛋白尿组中达最高,且组间比较差异具有统计学意义 (P 均 < 0.05);尿 KIM-1 水平在糖尿病各组中均较正常对照组明显升高 ($P < 0.05$);另外,尿 NGAL 水平在微量白蛋白尿组、大量白蛋白尿组中较正常对照组及正常白蛋白尿组明显升高 ($P < 0.05$),但在正常白蛋白尿组中较正常对照组未见明显改变,见表 2。

2.3 各检测指标与 UACR 及 eGFR 相关性分析 尿 L-FABP、KIM-1、NGAL 及血清 cystatin C 水平与 UACR 呈正相关,其中尿 L-FABP、血清 cystatin C 更具有显著意义 ($P < 0.01$)^[12]。仅尿 L-FABP、血清 cystatin C 水平与 eGFR 呈负相关,具有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 3。

表 1 4 组一般临床资料及生化指标比较

组别	例数	性别(男性比)	糖尿病病程(年)	年龄(年)	身高(cm)	体重(kg)
正常对照组	41	24.4%		58.2 ± 10.2	157.1 ± 7.3	58.8 ± 8.3
正常白蛋白尿组	45	40.0%	5.1 ± 5.4 ^a	59.0 ± 8.4	159.0 ± 7.6	60.3 ± 9.7
微量白蛋白尿组	42	40.5%	7.9 ± 5.3 ^{ab}	61.9 ± 8.7	159.1 ± 7.3	60.3 ± 11.2
大量白蛋白尿组	31	48.4%	9.2 ± 5.4	60.1 ± 10.0	159.7 ± 8.8	62.5 ± 11.6
<i>F</i> 值			29.934	1.212	0.874	0.793
<i>P</i> 值			0.000	0.307	0.456	0.500
组别	例数	体重指数(kg/m ²)	空腹血糖(mmol/L)	餐后2 h 血糖(mmol/L)	平均血糖(mmol/L)	HbA1c(%)
正常对照组	41	23.7 ± 2.2	5.2 ± 0.4	6.1 ± 1.0	5.2 ± 0.2	5.6 ± 0.4
正常白蛋白尿组	45	23.9 ± 3.4	8.9 ± 3.5 ^a	12.4 ± 5.3 ^a	12.1 ± 4.5 ^a	8.4 ± 2.3 ^a
微量白蛋白尿组	42	23.8 ± 3.9	9.7 ± 4.4 ^a	14.9 ± 4.9 ^{ab}	13.4 ± 4.8 ^a	8.8 ± 2.3 ^a
大量白蛋白尿组	31	24.4 ± 3.6	9.3 ± 3.9 ^a	13.6 ± 5.4 ^a	12.8 ± 4.3 ^a	8.7 ± 2.2 ^a
<i>F</i> 值		0.298	15.268	30.127	37.196	23.451
<i>P</i> 值		0.827	0.000	0.000	0.000	0.000
组别	例数	血肌酐(μmol/L)	尿素氮(mmol/L)	甘油三酯(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)	高密度脂蛋白-胆固醇(mmol/L)
正常对照组	41	67.9 ± 11.5	4.1 ± 0.4	1.3 ± 0.6	5.1 ± 0.7	1.5 ± 0.3
正常白蛋白尿组	45	62.5 ± 18.5 ^a	6.0 ± 2.4 ^a	1.6 ± 0.8	4.4 ± 0.9 ^a	1.3 ± 0.3 ^a
微量白蛋白尿组	42	68.6 ± 28.9	6.3 ± 2.1 ^a	1.9 ± 1.8	4.7 ± 1.2 ^a	1.2 ± 0.3 ^a
大量白蛋白尿组	31	128.5 ± 111.6 ^{abc}	9.6 ± 4.1 ^{abc}	2.4 ± 3.8	5.6 ± 1.7 ^{bc}	1.4 ± 0.5
<i>F</i> 值		11.763	29.862	1.969	6.721	5.132
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.121	0.000	0.000
组别	例数	低密度脂蛋白-胆固醇(mmol/L)	血清白蛋白(g/L)	血红蛋白(g/L)	UACR(mg/mmol)	eGFR[ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]
正常对照组	41	3.1 ± 0.6	40.5 ± 3.7	135.2 ± 10.1	6.4 (4.1,10.4)	113.4 ± 24.9
正常白蛋白尿组	45	2.4 ± 0.6 ^a	42.5 ± 4.0 ^a	129.0 ± 16.2 ^a	14.1 (9.5,18.3) ^a	139.6 ± 51.2 ^a
微量白蛋白尿组	42	2.5 ± 0.8 ^a	39.6 ± 4.4 ^b	126.3 ± 19.4 ^a	63.3 (46.8,156.9) ^{ab}	135.3 ± 64.7
大量白蛋白尿组	31	3.0 ± 1.3 ^b	37.8 ± 4.6 ^{abc}	117.6 ± 24.9 ^{abc}	962.2 (446.6,1614.2) ^{abc}	86.9 ± 57.3 ^{abc}
χ^2 或 <i>F</i> 值		7.078	8.141	5.837	135.007	7.874
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.001	0.000	0.000

注:UACR:尿微量白蛋白/肌酐比值;eGFR:估计的肾小球滤过率;与正常对照组相比,^a $P < 0.05$;与正常白蛋白尿组相比,^b $P < 0.05$;与微量白蛋白尿组相比,^c $P < 0.05$

表 2 4 组各检测指标水平比较

组别	例数	尿 NGAL [$\mu\text{g}/(\text{g} \cdot \text{cr})$]	尿 KIM-1 [$\mu\text{g}/(\text{g} \cdot \text{cr})$]	尿 L-FABP [$\mu\text{g}/(\text{g} \cdot \text{cr})$]	血清 cystatin C (mg/L)
正常对照组	41	1.5(0.8,2.4)	28.5(0,278.0)	3.6(0.7,5.4)	0.7(0.6,0.8)
正常白蛋白尿组	45	1.0(0.7,2.4)	506.1(150.9,941.3) ^a	8.5(5.3,12.3) ^a	1.1(1.0,1.2) ^a
微量白蛋白尿组	42	2.4(1.3,5.0) ^{ab}	796.3(335.6,1767.9) ^a	17.1(8.7,34.8) ^{ab}	1.3(1.0,1.4) ^{ab}
大量白蛋白尿组	31	2.1(1.0,5.5) ^{ab}	763.1(203.4,2167.5) ^a	57.8(27.7,123.6) ^{abc}	1.7(1.3,2.1) ^{abc}
χ^2 值		23.833	29.711	77.959	104.003
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:NGAL:中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白;KIM-1:肾损伤分子-1;L-FABP:肝型脂肪酸结合蛋白;cystatin C:半胱氨酸蛋白酶抑制物 C;所有尿液检测指标均经肌酐校正,与正常对照组相比,^a $P < 0.05$;与正常白蛋白尿组相比,^b $P < 0.05$;与微量白蛋白尿组相比,^c $P < 0.05$

表 3 各检测指标与 UACR、eGFR 相关性分析

指标	UACR		eGFR	
	r 值	P 值	r 值	P 值
尿 NGAL	0.327	<0.01	-0.156	0.091
尿 KIM-1	0.427	<0.01	-0.008	0.931
尿 L-FABP	0.719	<0.01	-0.301	<0.01
血清 cystatin C	0.726	<0.01	-0.791	<0.01

注:NGAL:中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白;KIM-1:肾损伤分子-1;L-FABP:肝型脂肪酸结合蛋白;cystatin C:半胱氨酸蛋白酶抑制物 C;UACR:尿微量白蛋白/肌酐比值;eGFR:估计的肾小球滤过率

3 讨论

DN 早期临床症状并不典型,当出现明显而持续的蛋白尿时提示肾损害将不可逆转,最终可能发展为肾功能衰竭。因此发现新的 2 型糖尿病早期肾脏损伤标志物对患者作出及时诊断和干预治疗具有重要意义。

微量白蛋白尿的发生主要与肾小球早期电荷屏障受损有关,但它易受运动、月经周期、心功能不全等多种因素影响,故对预测 DN 进展的实用性并不理想。近期许多研究发现在部分早期 DN 患者中肾小管损害有时会早于肾小球,所以相对于肾小球标志物,肾小管的标志物可能更加有利于诊断早期 DN^[7]。

L-FABP 是一种主要在肝脏中表达的游离脂肪酸携带蛋白,在近端肾小管上皮细胞内也有表达。研究显示,L-FABP 不仅在慢性肾小球肾炎患者中高表达而对肾脏疾病的发生起预警作用,同时反映了肾小管间质的损伤^[8]。另有研究表明在 2 型糖尿病患者中尿 L-FABP 水平显著升高,并与肌酐清除率呈负相关^[9]。血清 cystatin C 是一类可由人体中所有有核细胞产生的蛋白,生长速度稳定,不受年龄、性别、肝病、炎症反应等多种因素影响,且肾脏是其唯一的清除途径^[10]。血清 cystatin C 在肾小管中几乎 100% 被重吸收,故其可作为肾功能不全的理想内源性指标之一。本研究发现,尿 L-FABP 及血清 cystatin C 水平在糖尿病各组中较正常对照组都显著升高;同时伴随 UACR 水平的升高,两者也逐渐升高,并且在大量白蛋白尿组表达最多;相关性研究显示,两者均与 UACR 呈正相关($r = 0.719, 0.726, P < 0.01$),与 eGFR 呈负相关($r = -0.301, -0.791,$

$P < 0.01$)。可见尿 L-FABP 及血清 cystatin C 水平不仅在早期 DN 中显著升高,而且与肾脏损伤的严重程度相一致,有助于监测 DN 的病情发展。

KIM-1 是一种参与肾脏损伤和修复的 I 型跨膜蛋白,在正常肾脏中表达甚微,当肾缺血或中毒性肾损伤时,KIM-1 会在发生纤维化及炎症反应的近端小管的顶膜中高表达^[11]。研究发现,在健康人群中 KIM-1 几乎不表达,但在 1 型糖尿病患者尿白蛋白正常组及微量白蛋白尿组中均显著增加^[12]。本研究结果发现,尿 KIM-1 水平在糖尿病各组中较正常对照组显著升高,并且与 UACR 呈正相关($r = 0.427, P < 0.01$),提示在尿白蛋白尚属正常范围的情况下,尿 KIM-1 表达已有明显升高,因此可认为在早期 DN 中,尿 KIM-1 的出现比白蛋白尿要早。

NGAL 是由一条小型而较隐秘的多肽链组成,其主要表达于近端小管,但也存在于远侧肾单位^[13]。正常生理情况下表达甚微,可以保障肾脏发育,当发生急性肾损伤时 NGAL 表达急剧升高,可以增强肾组织内抗炎反应起到保护肾脏的作用。近来研究发现,在链脲佐菌素诱导的 DN 小鼠模型中,尽管肾脏 NGAL 基因和蛋白均有所上调,但是因为肾脏重吸收严重受损,NGAL 被大量排泄于尿液中,因此尿 NGAL 显著升高^[14]。本实验发现在微量白蛋白尿组及大量白蛋白尿组中,NGAL 水平显著高于正常对照组及正常白蛋白尿组,但后两者相比无明显差异;相关性研究中,尿 NGAL 与 UACR 呈正相关($r = 0.327, P < 0.01$),表明虽然尿白蛋白在正常范围时 NGAL 表达的改变无明显意义,但在糖尿病早期仍呈显著升高趋势。

综上所述,尿 L-FABP、KIM-1、NGAL 及血清 cystatin C 具有较好的实用性,在早期 DN 中的表达显著升高;尿 L-FABP、KIM-1 及血清 cystatin C 在尿白蛋白尚属正常范围内表达便显著上调,提示三者的出现比白蛋白尿要早;另外,尿 L-FABP 及血清 cystatin C 表达水平与肾脏损伤的严重程度相一致,有利于评估 DN 患者的病情发展。

(下转第 100 页)

可使神经细胞在高血糖等毒素的刺激下加速神经病变发展^[16]。因此维生素 D 缺乏可导致神经系统发育障碍、神经损伤及神经退行性病变。本研究结果显示,DPN 组与 NDPN 组及正常对照组相比,25(OH)D₃水平明显降低($P < 0.01$)。维生素 D 缺乏与 DPN 显著相关,是 DPN 的独立危险因素。

综上所述,维生素 D 缺乏参与了 T2DM 及 DPN 的发生、发展,可作为 DPN 的独立危险因素。目前已有证据表明,维生素 D 制剂可减轻 DPN 患者肢端麻木及疼痛症状,改善患者生活质量且耐受性良好,从而为 DPN 的治疗提供新的方法及理论依据^[17]。但 DPN 发病机制复杂,维生素 D 治疗的利弊仍需深入探讨。

参 考 文 献

- [1] Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications [J]. *Phys Ther*, 2008, 88(11):1254-1264. DOI:10.2522/ptj.20080020.
- [2] Skalli S, Muller M, Pradines S, et al. Vitamin D deficiency and peripheral diabetic neuropathy [J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(2):e67-e68. DOI: 10.1016/j.ejim.2011.11.008.
- [3] Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D [J]. *J Clin Endocr Metab*, 2010, 95(2): 471-478. DOI:10.1210/jc.2009-1773.
- [4] Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 321(2): 103-111. DOI: 10.1016/j.mce.2010.02.013.
- [5] Makariou S, Liberopoulos EN, Elisaf M, et al. Novel roles of vitamin D in disease: what is new in 2011 [J]. *Eur J Intern Med*, 2011, 22(4): 355-362. DOI:10.1016/j.ejim.2011.04.012.
- [6] Shehab D, Al-Jarallah K, Mojiminiyi O, et al. Does vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in type 2 diabetes? [J]. *Diabetic Med*, 2012, 29(1): 43-49. DOI:10.1111/j.1464-5491.2011.03510.x.
- [7] Ahmadi H, Azar ST, Lakkis N, et al. Hypovitaminosis D in patients with type 2 diabetes mellitus: a relation to disease control and complications [J]. *ISRN Endocrinol*, 2013, 2013. DOI: 10.1155/2013/641098.
- [8] Palomer X, González-Clemente J, Blanco-Vaca F, et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(3): 185-197. DOI:10.1111/j.1463-1326.2007.00710.x.
- [9] Moreira TS, Hamadeh MJ. The role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *e-SPEN, Euro e-J Clin Nutr Metab*, 2010, 5(4): e155-e165. DOI:10.1016/j.eclnm.2010.05.001.
- [10] Choi M, Ozeki J, Hashizume M, et al. Vitamin D receptor activation induces peptide YY transcription in pancreatic islets [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(11): 5188-5199. DOI:10.1210/en.2012-1396.
- [11] Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents [J]. *Trends Mol Med*, 2002, 8(4): 174-179. DOI: 10.1016/S1471-4914(02)02294-3.
- [12] Li AC, Glass CK. The macrophage foam cell as a large for therapeutic intervention [J]. *Nat Med*, 2002, 8(11): 1235-1242. DOI:10.1038/nm1102-1235.
- [13] McCarty MF. Secondary hyperparathyroidism promotes the acute phase response—a rationale for supplemental vitamin D in prevention of vascular events in the elderly [J]. *Med Hypotheses*, 2005, 64(5): 1022-1026. DOI: 10.1016/j.mehy.2004.03.041.
- [14] Boulton AJ, Malik RA. Diabetic neuropathy [J]. *Med Clin North Am*, 1998, 82(4): 909-929. DOI: 10.1016/S0025-7125(05)70029-8.
- [15] Riaz S, Malcangio M, Miller M, et al. A vitamin D₃ derivative (CB1093) induces nerve growth factor and prevents neurotrophic deficits in streptozotocin-diabetic rats [J]. *Diabetologia*, 1999, 42: 1308-1313. DOI:10.1007/s001250051443.
- [16] Gursoy G, Cimbe A, Kirnap NG, et al. Relation of serum 25 hydroxy vitamin D₃ levels with nephropathy in type 2 diabetic patients [J]. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi*, 2013, 8(2): 47-51. DOI:10.2337/dc14-0180.
- [17] Trivedi JR, Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment of painful peripheral neuropathy [J]. *Neurol Clin*, 2013, 31(2): 377-403. DOI: 10.1016/j.ncl.2013.01.003.

(收稿日期:2016-07-06)

(上接第 95 页)

参 考 文 献

- [1] Stanton RC. Clinical challenges in diagnosis and management of diabetic kidney disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(2 Suppl 2): S3-S21. DOI:10.1053/j.ajkd.2013.10.050.
- [2] Xu Y, Xie Y, Shao X, et al. L-FABP: a novel biomarker of kidney disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 445: 85-90. DOI:10.1016/j.cca.2015.03.017.
- [3] Tu Y, Wang H, Sun R, et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury [J]. *Ren Fail*, 2014, 36(10): 1559-1563. DOI:10.3109/0886022X.2014.949764.
- [4] Antonucci E, Lippi G, Ticinesi A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a promising biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury (AKI) [J]. *Acta Biomed*, 2014, 85(3): 289-294.
- [5] Murty MS, Sharma UK, Pandey VB, et al. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury [J]. *Indian J Nephrol*, 2013, 23(3): 180-183. DOI: 10.4103/0971-4065.111840.
- [6] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60033-60036.
- [8] Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Kimura K. L-type fatty acid binding protein (L-FABP) and kidney disease [J]. *Rinsho Byori*, 2014, 62(2): 163-170.
- [9] von Eynatten M, Baumann M, Heemann U, et al. Urinary L-FABP and anaemia: distinct roles of urinary markers in type 2 diabetes [J]. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40(2): 95-102. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02220.x.
- [10] Weinert LS, Prates AB, do Amaral FB, et al. Gender does not influence cystatin C concentrations in healthy volunteers [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48(3): 405-408. DOI: 10.1515/CCLM.2010.068.
- [11] Cruz DN, Goh CY, Haase-Fielitz A, et al. Early biomarkers of renal injury [J]. *Congest Heart Fail*, 2010, (Suppl 1): S25-S31. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2010.00163.x.
- [12] Vaidya VS, Niewczasz MA, Ficociello LH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with lower levels of urinary tubular injury biomarkers, kidney injury molecule-1, and N-acetyl-β-D-glucosaminidase [J]. *Kidney Int*, 2011, 79(4): 464-470. DOI: 10.1038/ki.2010.404.
- [13] 张虹, 童俊容, 王寅, 等. 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白与 IgA 肾病早期诊断及病理分级的关系 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15(3): 868.
- [14] Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons [J]. *Kidney Int*, 2009, 75(3): 285-294. DOI: 10.1038/ki.2008.499.

(收稿日期:2016-07-12)