

## · 综述 ·

## 糖尿病肾病早期标志物研究新进展

赵万霞 王何婷 任月秋 崔景秋

**【摘要】** 糖尿病肾病是造成终末期肾脏病的主要原因之一并导致糖尿病患者的死亡率不断增加。早期诊断和治疗是改善预后的关键。目前多用微量白蛋白尿和肾小球滤过率综合评价,但微量白蛋白尿的敏感性和特异性不强,肾小球滤过率在正常偏高水平时检测较为困难。因此,近几年很多研究致力于寻找检测糖尿病肾病和预测肾功能下降的早期标志物,包括足细胞标记蛋白、Wilms Tumor-1、胱抑素 C、megalin和cubilin、肝脏脂肪酸结合蛋白、尿微小 RNA、尿蛋白质组学、中性粒细胞趋化因子、维生素 D 结合蛋白、骨诱导因子和骨膜蛋白等。

**【关键词】** 糖尿病肾病;早期标志物;诊断

**Recent progress on the study of early marker for diabetic nephropathy** Zhao Wanxia\*, Wang Heting, Ren Yueqiu, Cui Jingqiu. \* Department of Endocrinology and Metabolism, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Cui Jingqiu, Email: cuijingqiu@sina.com

**【Abstract】** Diabetic nephropathy (DN) constitutes one of the leading causes of end stage renal disease (ESRD) and accounts for a significant increase in morbidity in patients with diabetes. Early diagnosis and treatment is critical in improving patients' prognosis. Currently, the early screening of DN is based both on the level of urinary albumin excretion and glomerular filtration rate (GFR). However, the sensitivity and specificity of microalbuminuria has been challenged, and high-normal level GFR is difficult to be accurately measured. Consequently, great efforts have been made in recent years to identify early markers for the detection of DN and progressive kidney function decline in diabetic patients, including podocalyxin, wilms tumor-1, cystatin C, megalin and cubilin, liver type fatty acid binding protein (L-FABP), urine microRNAs, urine proteomics, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), vitamin D-binding protein (VDBP), osteoinductive factor (OIF) and periostin, etc.

**【Key words】** Diabetic nephropathy; Early marker; Diagnosis

糖尿病肾病(DN)是造成终末期肾功能衰竭最普遍的原因,也是主要的糖尿病微血管并发症之一。早期诊断 DN 对提高临床治疗效果非常关键。微量白蛋白尿在临床上广泛应用于 DN 的早期诊断,但有其局限性,进行性肾功能丧失可能发生在微量白蛋白尿之前。因此,需要找出具有更高特异性和灵敏性的生物学标志物,用来早期诊断 DN、预测终末期肾功能衰竭的进展。

## 1 足细胞损伤标志物

1.1 足细胞标记蛋白 足细胞标记蛋白是唾液黏蛋白,为足细胞多糖-蛋白质复合物的主要组成部

分,属于CD34家族,构成足细胞表面强负电荷。其对足细胞形状的维持及裂孔隔膜结构的调节起重要作用,损伤的足细胞表面会出现足细胞标记蛋白。一项横断面研究表明,53.8%正常白蛋白尿的糖尿病患者、64.7%微量白蛋白尿的糖尿病患者及66.7%大量白蛋白尿的糖尿病患者可出现尿足细胞标记蛋白<sup>[1]</sup>。Shoji等<sup>[2]</sup>对240例2型糖尿病患者的研究表明,微量白蛋白尿患者的尿足细胞标记蛋白水平显著高于正常白蛋白尿组,并与白蛋白/肌酐清除率呈显著相关。

1.2 Wilms Tumor-1 (WT-1) WT-1 是锌结合转录因子,在足细胞成熟过程中起重要作用。Kubo等<sup>[3]</sup>首先报道,在患有肾脏疾病包括 DN 的患者尿液中检测出内源性WT-1 mRNA。在48例1型糖尿病患者和25名对照者的研究中,WT-1水平升高与尿白蛋白/肌酐清除率、血清肌酐水平、估算的肾小球滤过率(eGFR)下降有关,50%没有白蛋白尿的糖尿病

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.03.012

作者单位:300052 天津医科大学总医院内分泌代谢科(赵万霞、王何婷、崔景秋);100088 北京,中国人民解放军火箭军总医院妇科(任月秋)

通信作者:崔景秋, Email: cuijingqiu@sina.com

患者也检测出尿 WT-1, 而对照者是阴性的<sup>[4]</sup>。因此, WT-1 可以反映足细胞的损伤, 可作为 DN 的早期标志物。

## 2 肾小球损伤标志物

胱抑素 C 是一种半胱氨酸酶抑制剂, 由 122 个氨基酸组成, 有核细胞匀速产生的低相对分子质量蛋白, 电荷中性, 可以被肾小球滤过, 肾小管重吸收并分解, 体内代谢稳定, 是评估 eGFR 的指标。一项对 237 例 2 型糖尿病为期 29 个月的前瞻性研究显示, 尿胱抑素 C 水平升高和 eGFR 的下降显著相关, 尤其在 eGFR  $\geq 60$  ml/(min  $\cdot$  1.73 m<sup>2</sup>) 的 DN 早期阶段, 与慢性肾脏疾病的进展有关<sup>[5]</sup>。

## 3 肾小管损伤标志物

3.1 Megalin 和 cubilin 由内涵蛋白包被小泡产生的受体调节的内吞作用是近段肾小管蛋白重吸收的主要机制。这个过程涉及两种膜表面受体: megalin 和 cubilin。Megalin 是低密度脂蛋白受体家族的一种相对分子质量为 600 的跨膜蛋白, cubilin 是相对分子质量为 460 的外周膜蛋白, 属于内在钴胺素受体。大部分从肾小球滤过的蛋白是 megalin 和 cubilin 的配体。Thraill 等<sup>[6]</sup>研究显示, 在 1 型糖尿病合并微量白蛋白尿的患者中, 尿 megalin 和 cubilin 的分泌显著增加, 可能与基质金属蛋白酶活性增高, 导致近段肾小管分泌这些蛋白增加有关。Ogasawara 等<sup>[7]</sup>随后对 68 例 2 型糖尿病患者的研究表明, 羧基端尿 megalin 和 eGFR 的下降与 DN 的严重程度有关, 与对照组相比, 正常白蛋白尿的糖尿病患者尿 megalin 的含量显著增加。但尿 megalin 和 cubilin 作为 DN 的早期标志物仍需进一步研究。

3.2 肝脏脂肪酸结合蛋白 (L-FABP) L-FABP 是肝细胞和近段肾小管上皮细胞表达的蛋白, 肾小管受损时其表达升高。Nauta 等<sup>[8]</sup>研究表明, 与健康对照组相比, 糖尿病正常白蛋白尿组尿 L-FABP 水平升高 3.5 倍, 并随着尿白蛋白的增多而增多, 在众多肾小管损伤的标志物中, L-FABP 可能是预测 DN 最强的标志物。29 例儿童 1 型糖尿病和 32 名健康对照者的研究显示, 尿 L-FABP/肌酐差异在对照者和 1 型糖尿病患者中没有统计学意义, 但在微量白蛋白尿组显著高于正常白蛋白尿组, 并和 HbA1c 水平显著相关。其可能作为早期尿蛋白正常阶段肾损伤的标志物<sup>[9]</sup>。

3.3 嗜中性粒细胞明胶酶相关的脂质运载蛋白 (NGAL) 和肾损伤分子-1 (KIM-1) NGAL 是相对分子质量为 25 的脂蛋白, 在中性粒细胞中和明胶酶共价结合。它在远端肾单位产生, 肾损伤时其表达上调。KIM-1 是近段肾小管膜顶端的 1 型跨膜蛋白, 正常情况下无法在尿液中检测到, 肾损伤时, 它

的表达也会上调。1 型糖尿病无论是否合并白蛋白尿, 尿 NGAL 和 KIM-1 的升高均预示早期肾小管的损伤<sup>[10]</sup>。一项对 177 例 2 型糖尿病平均 3.5 年的随访发现, 尿中高水平 NGAL 和 KIM-1 可以预测 2 型糖尿病患者 eGFR 的快速下降<sup>[11]</sup>。关于 2 型糖尿病的 5 年横断面研究显示, 糖尿病组与对照组相比尿 NGAL 和 KIM-1 显著升高。并且尿 NGAL 和尿白蛋白/肌酐清除率呈显著正相关, 与 eGFR 呈负相关。而尿 KIM-1 在 3 组糖尿病患者 (正常白蛋白尿、微量白蛋白尿、大量白蛋白尿) 中的差异没有统计学意义, 与尿白蛋白/肌酐清除率及 eGFR 无关。2 型糖尿病早期阶段肾小管的损伤很普遍, 尿 NGAL 可以作为早期诊断 DN 的标志物并监测肾损伤, 同时, 尿 KIM-1 对早期 DN 的诊断也有意义, 但与 DN 的分期关系不明显<sup>[12]</sup>。

## 4 尿微小 RNA (miRNA)

miRNA 作为重要的基因表达的转录后调控因子, 可调控许多生物学功能, 如细胞凋亡、DNA 修复、氧化应激、细胞生长等。转化生长因子 (TGF)- $\beta$  调控多种 miRNA, 导致肾脏纤维化的形成<sup>[13]</sup>。研究发现, 与对照组相比, DN 患者 miRNA-133b、miRNA-342 和 miRNA-30a 的表达升高, 分别有 39.3%、19.6% 和 17.9% 的正常白蛋白尿的患者尿中出现 miRNA-133b、miRNA-342 和 miRNA-30a, 提示在白蛋白尿出现之前, miRNA 已经升高, 它们可能是作为早期 DN 的标志物<sup>[14]</sup>。Szeto 等<sup>[15]</sup>对 56 例慢性肾脏病患者进行肾组织活检, 随访 (16.2  $\pm$  15.5) 个月, 检测各种原因包括 IgA 肾病、糖尿病和高血压导致慢性肾脏病患者尿 miRNA 的表达, 发现糖尿病肾小球硬化患者尿 miRNA-15 表达低于其他组, 另外, 尿 miRNA-21 和 miRNA-216a 的表达与肾功能下降有关。Argyropoulos 等<sup>[16]</sup>在 1 型糖尿病不同肾脏疾病阶段 (>20 年的随访) 的尿液样本中发现了 27 种不同表达的 miRNA。尽管这些研究样本量低、患者的治疗方案不同, 但结果强调了 miRNA 作为临床 DN 分子特征的可能价值, 表明 miRNA 表达的差异可能预测糖尿病的肾损伤。

## 5 尿蛋白质组学

CKD273 分类器有 273 种对慢性肾脏疾病有高灵敏性和特异性的尿蛋白质组学标志物。CKD273 分类器可以应用于正常白蛋白尿的患者, 预测 DN 的发展。Zürbig 等<sup>[17]</sup>应用 CKD273 分类器检测 1 型糖尿病和 2 型糖尿病患者尿液标本中的蛋白质, 发现尿蛋白质组学分析可以评估正常白蛋白尿 5 年后发展为大量白蛋白尿的风险, 优于微量白蛋白尿的检测。74% 的蛋白质标志物都是胶原片段, 在糖尿病或 DN 患者中会降低, 和细胞外基质胶原沉积的

增加有关,胶原片段的降低先于大量白蛋白尿的分泌 3~5 年,提示细胞外基质的改变和胶原的转换可能是糖尿病的病理生理分子机制。最近的前瞻性病例对照研究检测了以尿蛋白质组学为基础的危险评分的价值,以及 273 种多肽预测 2 型糖尿病微量白蛋白尿发生和发展的价值,表明蛋白质分类是微量白蛋白尿转变为大量白蛋白尿的独立相关因素,可以预测白蛋白尿的发生<sup>[18]</sup>。总之,尿蛋白质组学标志物的发现是一种尿白蛋白之外的新方法,可以进行糖尿病早期肾脏危险评估。

## 6 尿酸

尿酸是核嘌呤分解的氧化产物,由肝脏产生,肾小球滤过,90% 由肾小管重吸收,10% 由尿液排出<sup>[19]</sup>。尿酸造成肾小管内皮功能损伤,从而导致白蛋白尿的产生。一项大型的队列研究显示,白蛋白尿和尿酸在肾小管的重吸收有关,并与尿酸的浓度有关<sup>[20]</sup>。1 型糖尿病患者中,血尿酸水平可以预测持续的大量白蛋白尿,和早期 eGFR 下降有关<sup>[21]</sup>。

## 7 中性粒细胞趋化因子-1 (MCP-1) 和维生素 D 结合蛋白 (VDBP)

MCP-1 是趋化因子的一种,可以由肾小球内皮细胞、基质细胞、肾小管上皮细胞和单核细胞等在炎症因子刺激下产生,VDBP 是一种运载维生素 D 的糖蛋白,VDBP 和 25-羟维生素 D 结合体在肾小球完全滤过,由肾小管重吸收。对 75 例不同白蛋白尿的糖尿病患者研究表明,尿 MCP-1 和尿 VDBP 水平在微量和大量白蛋白尿患者中显著升高,与白蛋白/肌酐清除率呈正相关。尿 MCP-1 预测 DN 的灵敏性为 92%,特异性为 100%,尿 VDBP 预测 DN 的灵敏性为 96%,特异性为 84%<sup>[22]</sup>。Fufaa 等<sup>[23]</sup> 对 224 例随访 5 年的 1 型糖尿病患者进行肾组织活检,结果显示,在血压和白蛋白尿正常的 1 型糖尿病患者中,尿 MCP-1 水平与肾间质的损害有关,炎症反应可能是早期 DN 肾间质改变的发病机制,尿 MCP-1 可能作为早期 DN 的标志物。

## 8 骨诱导因子和骨膜蛋白

骨诱导因子是正常血管基质的必要组成部分,与健康人及糖尿病无肾病患者相比,DN 患者骨诱导因子水平显著升高,与 eGFR 呈负相关。其评价微量白蛋白尿的敏感性为 86.7%,特异性为 95%,可作为早期 DN 的标志物,但其机制有待进一步研究<sup>[24]</sup>。尿骨膜蛋白是肾小管损伤的标志物。在 328 例 2 型糖尿病患者中,尿骨膜蛋白水平显著高于健康对照组,尿骨膜蛋白的升高与年龄、白蛋白尿的升高、eGFR 的下降有关<sup>[25]</sup>。

## 9 神经生长因子-1 (Netrin-1)

Netrin-1 是近端肾小管损伤的标志物,糖尿病

患者尿 netrin-1 显著高于健康对照组,且随着白蛋白尿的增加而显著增加。它和白蛋白尿及 eGFR 有关,和性别及年龄无关<sup>[26]</sup>。对 60 例糖尿病患者和 56 名非糖尿病者的对照研究显示,伴有微量白蛋白尿的糖尿病患者血浆 netrin-1 水平显著高于正常白蛋白尿糖尿病患者和对照组,而正常白蛋白尿糖尿病患者和对照组之间没有差异。Netrin-1 和白蛋白尿有关,可能反映早期 DN 的进展<sup>[27]</sup>。

## 10 亲环蛋白 A

亲环蛋白 A 可以在基质和肾小管上皮细胞释放。对 100 例糖尿病患者和 20 名对照者的研究显示,尿亲环蛋白 A 和肾病的进展有关,其诊断 DN 的敏感性、特异性分别为 90.0% 和 72.7%<sup>[28]</sup>。Tsai 等<sup>[29]</sup> 在动物和细胞模型中证实氧化应激与高糖可以刺激 MES-13 和 HK-2 细胞分泌亲环蛋白 A。其在 DN 的发展中起重要作用,与 TGF- $\beta$ 1、CD147、p38 丝裂原活化蛋白激酶通路有关,但其具体机制有待进一步研究。

## 11 中性粒细胞/淋巴细胞比值

253 例 2 型糖尿病患者和 210 名健康对照者比较,中性粒细胞/淋巴细胞比值显著增加,其中 115 例早期 DN 患者中性粒细胞/淋巴细胞比值显著高于未患肾病的糖尿病患者<sup>[30]</sup>。56 例 DN 患者的中性粒细胞/淋巴细胞比值高于 59 例正常白蛋白尿 2 型糖尿病患者,因此,高中性粒细胞/淋巴细胞比值可能反映早期 DN,炎症反应和内皮功能紊乱可能揭示 DN 的发病机制<sup>[31]</sup>。

综上所述,尿白蛋白虽然是 DN 诊断和分期的金标准,但存在局限性。近年来,越来越多与 DN 相关的尿生物学标志物被发现,好的标志物应该具备高的灵敏性和特异性,但其准确性仍需要多中心、大样本试验来证明。随着研究不断深入以及基因组学、代谢组学、蛋白质组学及其他新的生物信息学的应用,将会找到更多灵敏性高、特异性好的生物学标志物。

## 参 考 文 献

- [1] Hara M, Yamagata K, Tomino Y, et al. Urinary podocalyxin is an early marker for podocyte injury in patients with diabetes: establishment of a highly sensitive ELISA to detect urinary podocalyxin [J]. *Diabetologia*, 2012, 55 (11): 2913-2919. DOI: 10.1007/s00125-012-2661-7.
- [2] Shoji M, Kobayashi K, Takemoto M, et al. Urinary podocalyxin levels were associated with urinary albumin levels among patients with diabetes [J]. *Biomarkers*, 2016, 21 (2): 164-167. DOI: 10.3109/1354750X.2015.1118551.
- [3] Kubo K, Miyagawa K, Yamamoto R, et al. Detection of WT1 mRNA

- in urine from patients with kidney diseases[J]. *Eur J Clin Invest*, 1999, 29(10):824-826.
- [4] Kalani A, Mohan A, Godbole MM, et al. Wilm's tumor-1 protein levels in urinary exosomes from diabetic patients with or without proteinuria[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e60177. DOI:10.1371/journal.pone.0060177.
- [5] Kim SS, Song SH, Kim IJ, et al. Urinary cystatin C and tubular proteinuria predict progression of diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(3):656-661. DOI:10.2337/dc12-0849.
- [6] Thrall KM, Nimmo T, Bunn RC, et al. Microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with enhanced excretion of the endocytic multiligand receptors megalin and cubilin[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7):1266-1268. DOI:10.2337/dc09-0112.
- [7] Ogasawara S, Hosojima M, Kaseda R, et al. Significance of urinary full-length and ectodomain forms of megalin in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(5):1112-1118. DOI:10.2337/dc11-1684.
- [8] Nauta FL, Boertien WE, Bakker SJ, et al. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(4):975-981. DOI:10.2337/dc10-1545.
- [9] Suh JS, Kim SH, Cho KS, et al. Urinary markers in the early stage of nephropathy in patients with childhood-onset type 1 diabetes[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(4):623-631. DOI:10.1007/s00467-015-3253-9.
- [10] Nielsen SE, Schjoedt KJ, Astrup AS, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule 1 (KIM1) in patients with diabetic nephropathy: a cross-sectional study and the effects of lisinopril[J]. *Diabet Med*, 2010, 27(10):1144-1150. DOI:10.1111/j.1464-5491.2010.03083.x.
- [11] Nielsen SE, Reinhard H, Zdunek D, et al. Tubular markers are associated with decline in kidney function in proteinuric type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 97(1):71-76. DOI:10.1016/j.diabres.2012.02.007.
- [12] Fu WJ, Xiong SL, Fang YG, et al. Urinary tubular biomarkers in short-term type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study[J]. *Endocrine*, 2012, 41(1):82-88. DOI:10.1007/s12020-011-9509-7.
- [13] McClelland A, Hagiwara S, Kantharidis P. Where are we in diabetic nephropathy: microRNAs and biomarkers[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2014, 23(1):80-86. DOI:10.1097/01.mnh.0000437612.50040.ae.
- [14] Eissa S, Matboli M, Bekhet MM. Clinical verification of a novel urinary microRNA panel: 133b, -342 and -30 as biomarkers for diabetic nephropathy identified by bioinformatics analysis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83:92-99. DOI:10.1016/j.biopha.2016.06.018.
- [15] Szeto CC, Ching-Ha KB, Ka-Bik L, et al. Micro-RNA expression in the urinary sediment of patients with chronic kidney diseases[J]. *Dis Markers*, 2012, 33(3):137-144. DOI:10.3233/DMA-2012-0914.
- [16] Argyropoulos C, Wang K, McClarty S, et al. Urinary microRNA profiling in the nephropathy of type 1 diabetes[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e54662. DOI:10.1371/journal.pone.0054662.
- [17] Zürlbig P, Jerums G, Hovind P, et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2012, 61(12):3304-3313. DOI:10.2337/db12-0348.
- [18] Roscioni SS, de Zeeuw D, Hellemons ME, et al. A urinary peptide biomarker set predicts worsening of albuminuria in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(2):259-267. DOI:10.1007/s00125-012-2755-2.
- [19] Jalal DI, Maahs DM, Hovind P, et al. Uric acid as a mediator of diabetic nephropathy[J]. *Semin Nephrol*, 2011, 31(5):459-465. DOI:10.1016/j.semnephrol.2011.08.011.
- [20] Scheven L, Joosten MM, de Jong PE, et al. The association of albuminuria with tubular reabsorption of uric acid: results from a general population cohort[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(2):e000613. DOI:10.1161/JAHA.113.000613.
- [21] Jalal DI, Rivard CJ, Johnson RJ, et al. Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(6):1865-1869. DOI:10.1093/ndt/gfp740.
- [22] Shoukry A, Bdeer Sel-A, El-Sokkary RH. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 and vitamin D-binding protein as biomarkers for early detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 408(1-2):25-35. DOI:10.1007/s11010-015-2479-y.
- [23] Fufaa GD, Weil EJ, Nelson RG, et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 and hepcidin and early diabetic nephropathy lesions in type 1 diabetes mellitus[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(4):599-606. DOI:10.1093/ndt/gfv012.
- [24] Wang S, Wang Y, Zheng R, et al. Osteoinductive factor is a novel biomarker for the diagnosis of early diabetic nephropathy[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3):3110-3115.
- [25] Satirapoj B, Tassanasorn S, Charoenpitakchai M, et al. Periostin as a tissue and urinary biomarker of renal injury in type 2 diabetes mellitus[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0124055. DOI:10.1371/journal.pone.0124055.
- [26] Jayakumar C, Nauta FL, Bakker SJ, et al. Netrin-1, a urinary proximal tubular injury marker, is elevated early in the time course of human diabetes[J]. *J Nephrol*, 2014, 27(2):151-157. DOI:10.1007/s40620-014-0055-2.
- [27] Ay E, Marakoğlu K, Kizmaz M, et al. Evaluation of netrin-1 levels and albuminuria in patients with diabetes[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(6):972-977. DOI:10.1002/jcla.21965.
- [28] Tsai SF, Su CW, Wu MJ, et al. Urinary cyclophilin A as a new marker for diabetic nephropathy: a cross-sectional analysis of diabetes mellitus[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(42):e1802. DOI:10.1097/MD.0000000000001802.
- [29] Tsai SF, Hsieh CC, Wu MJ, et al. Novel findings of secreted cyclophilin A in diabetic nephropathy and its association with renal protection of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 463:181-192. DOI:10.1016/j.cca.2016.11.005.
- [30] Huang W, Huang J, Liu Q, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(2):229-233. DOI:10.1111/cen.12576.
- [31] Khandare SA, Chittawar S, Nahar N, et al. Study of neutrophil-lymphocyte ratio as novel marker for diabetic nephropathy in type 2 diabetes[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2017, 21(3):387-392. DOI:10.4103/ijem.IJEM\_476\_16.

(收稿日期:2017-10-09)