

尿 NGAL 及 KIM-1 水平对藏区糖尿病肾脏病的临床诊断价值研究

张盈莹¹ 卓永² 欧佩² 李晨光¹ 赵耕^{1,2}

¹天津医科大学朱宪彝纪念医院检验科, 国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室(天津医科大学), 天津市代谢性疾病重点实验室, 天津医科大学朱宪彝纪念医院 & 天津市内分泌研究所 300134; ²西藏自治区昌都市藏医院检验科 854000

通信作者: 赵耕, Email: 13212156976@163.com

【摘要】 目的 检测藏区糖尿病肾脏病患者尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)及尿肾损伤分子-1(KIM-1)的水平, 评估尿NGAL及KIM-1水平对藏区糖尿病肾脏病的临床诊断价值。**方法** 回顾性纳入2019年1—6月在昌都市藏医院住院的糖尿病肾脏病患者150例, 根据24 h尿检连续尿白蛋白排泄率(UAER)水平分为: 正常白蛋白尿(DM1)组、微量白蛋白尿(DM2)组、临床白蛋白尿(DM3)组, 每组各50例, 同时随机选取50名健康体检者作为对照组。比较各组的一般资料、相关生化指标及尿NGAL、尿KIM-1水平, 采用Pearson相关分析检验尿NGAL、尿KIM-1与估算的肾小球滤过率(eGFR)、24 hUAER的相关性, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析尿NGAL、尿KIM-1对藏区糖尿病肾脏病的临床诊断价值。**结果** DM3组、DM2组、DM1组、对照组尿NGAL及尿KIM-1水平逐渐降低(P 均 <0.001); 尿NGAL及尿KIM-1与eGFR呈负相关($r = -0.798$ 、 -0.845 , P 均 <0.05); 尿NGAL及尿KIM-1与24 hUAER呈正相关($r = 0.792$ 、 0.821 , P 均 <0.05); 尿NGAL单独用于诊断糖尿病肾脏病的曲线下面积(AUC)为0.876, 尿KIM-1单独用于诊断糖尿病肾脏病的AUC为0.861, 尿NGAL、尿KIM-1联合应用于糖尿病肾脏病的诊断AUC为0.914。**结论** 尿NGAL及KIM-1均可用于藏区糖尿病肾脏病的早期诊断和疾病进展预测, 且两者联合检测的诊断价值更高。

【关键词】 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 肾损伤因子-1; 糖尿病肾脏病; 2型糖尿病

基金项目: 西藏自治区自然科学基金项目(XZ2019ZRG-143)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200502-05027

The clinical diagnostic value of urine NGAL and KIM-1 in diabetic kidney disease in Tibet area of China Zhang Yingying¹, Zhuo Yong², Ou Pei², Li Chengguang¹, Zhao Geng^{1,2}. ¹Department of Medical Laboratory, NHC Key Laboratory of Hormones and Development(Tianjin Medical University), Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin Medical University Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin 300134, China; ²Department of Medical Laboratory, Changdu Tibetan Hospital of Tibet Autonomous Region, Changdu 854000, China

Corresponding author: Zhao Geng, Email: zhaogeng5589@sohu.com

【Abstract】 Objective To detect the urine neutrophil gelatinase-related lipid carrier protein (NGAL) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) levels in diabetic kidney disease (DKD) patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Tibet and to evaluate their diagnostic value. **Methods** A total of 150 patients with DKD who were treated in Changdu Tibetan Hospital from January 2019 to June 2019 were enrolled. According to the 24 h urinary albumin excretion rate (UAER) level, these patients were divided into normal albuminuria (DM1) group, microalbuminuria (DM2) group, clinical albuminuria (DM3) group, with 50 cases in each group. And 50 healthy subjects were enrolled as control group. The general data, related biochemical indicators, urine NGAL and urine KIM-1 levels of each group were compared. Pearson correlation analysis was used to determine the correlation between urine NGAL, urine KIM-1 with estimated glomerular filtration rate (eGFR) and 24 h UAER. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to compare the diagnostic value of urine NGAL and KIM-1 in patients with DKD. **Results**

The urine NGAL and KIM-1 levels were higher in DM3 group, followed by DM2, DM1 and control group (all $P < 0.001$). The urine NGAL and KIM-1 were negatively correlated with eGFR ($r = -0.798, -0.845$, all $P < 0.05$). The urine NGAL and KIM-1 were correlated with 24 hUAER ($r = 0.792, 0.821$, all $P < 0.05$). The area under ROC curve of urine NGAL alone in the diagnosis of patients with DKD was 0.876; the area under ROC curve of urine KIM-1 alone in the diagnosis of patients with DKD was 0.861. The diagnostic efficacy of NGAL combined with KIM-1 for detection of DKD patients with T2DM was higher than that of each test alone, and the area under ROC was 0.914. **Conclusion** Both urine NGAL and KIM-1 can be used for the early diagnosis and prediction of disease progression of patients with DKD in Tibet, and the combination detection of two indexes has higher diagnostic value.

【Key words】 Neutrophil gelatinase-related lipid carrier protein; Kidney injury molecule-1; Diabetic kidney disease; Type 2 diabetes mellitus

Fund program: Natural Science Foundation of Tibet Autonomous Region (XZ2019ZRG-143)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200502-05027

2 型糖尿病 (T2DM) 是由于胰岛 β 细胞分泌胰岛素不足或靶细胞对胰岛素不敏感所致的慢性代谢紊乱性疾病。在美国, T2DM 是导致慢性肾脏疾病的主要原因之一, 大约占终末期肾脏疾病新发病例的 44%^[1]。在我国, 糖尿病肾脏病 (DKD) 同样是糖尿病患者最重要的并发症之一, 其发病率逐年上升, 目前已成为终末期肾脏疾病的第二大原因^[2]。近年来, 随着藏区人民生活水平的提高, 藏区内 T2DM 的发病率不断上升, 糖尿病相关肾病的发病率也随之升高。DKD 早期仅表现为微量白蛋白尿, 而随着病情发展, 逐渐出现肾功能损害甚至肾衰竭等不可逆损伤, 严重影响患者的生活质量以及预后。因此, 对 DKD 进行早期诊断, 使患者尽早得到有效治疗尤为重要。

目前, 临床多使用尿白蛋白/肌酐比值 (ACR) 和血肌酐对早期 DKD 进行诊断。然而, ACR 根据随机尿进行检测, 结果容易受饮食、饮水以及生理状态波动的影响, 重复性较差。血肌酐则较不敏感, 当肾小球滤过率下降到 50% 时, 才会较快升高^[3]。为了更好的对 DKD 进行早期诊断, 近年来, 新的诊断标志物成为研究的热点。研究表明, 在 T2DM 早期肾损伤时, 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL) 及尿肾损伤分子-1 (KIM-1) 浓度会明显升高^[4-6]。但可能是由于地域、种族差异等影响, 各研究得出的 KIM-1 和 NGAL 的诊断效果相差较大。本研究以藏区 T2DM DKD 患者作为研究对象, 首次对藏区患者中尿 KIM-1 和 NGAL 的临床诊断价值进行评估, 探讨尿 KIM-1、NGAL 用于 T2DM DKD 早期诊断的可能。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 1—6 月在昌都市藏

医院治疗的 150 例 DKD 患者作为研究对象, 患者根据 24 h 尿检连续尿白蛋白排泄率 (UAER) 水平分为: 正常白蛋白尿 (DM1) 组、微量白蛋白尿 (DM2) 组、临床白蛋白尿 (DM3) 组, 每组各 50 例患者。同时随机选取同期健康体检者 50 名作为对照组。纳入标准: (1) 符合 T2DM 合并肾病诊断标准。 (2) 年龄在 40~70 岁。 (3) 神志清楚, 生命体征平稳, 能配合治疗。 (4) 签署知情同意书。排除标准: (1) 原发性高血压病、妊娠或哺乳期。 (2) 存在泌尿系结石、肾小球肾炎或肾盂肾炎等其他病因导致的急性肾损伤。 (3) 合并创伤、手术、感染等应激情况, 或正在使用全身性皮质醇治疗等影响糖代谢药物。 (4) 伴恶性肿瘤、恶性血液病、结缔组织病。 (5) 病例资料不完整。

1.2 相关标准 T2DM 诊断标准: 参照 2013 年版 T2DM 防治指南提出的糖尿病诊断标准^[7]: (1) 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L。 (2) 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 中, 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 无典型表现的患者应该择日再测定 1 次。 (3) 具有“三多一少” (多饮、多食、多尿、体重降低) 等糖尿病的典型表现, 且随机血糖测定 ≥ 11.1 mmol/L。

糖尿病合并肾病诊断及分期标准: 根据肾脏损伤的严重程度, 按照 Mogenssen 分期如下: (1) 正常白蛋白尿 (DM1): 24 hUAER < 30 mg/24 h。 (2) 微量白蛋白尿 (DM2): 3 个月内 UAER 为 30~300 mg/24 h。 (3) 临床白蛋白尿 (DM3): UAER > 300 mg/24 h。

1.3 研究方法

1.3.1 标本采集 患者入院第 2 天清晨采集空腹静脉血及清洁中段尿, 其中, 肝素抗凝血离心后, 血

清用于空腹静脉血糖、血肌酐、甘油三酯、总胆固醇等生化项目的检测; EDTA 抗凝血用于糖化血红蛋白检测。尿 KIM-1 和尿 $\beta 2$ 微球蛋白 ($\beta 2$ -MG) 的检测: 患者用无菌管收集清洁中段尿液 3 ml, 离心 20 min 左右 (2 000 ~ 3 000 r/min, $r = 20.9$ cm), 仔细收集上清, 保存过程中如有沉淀形成, 应再次离心。患者于入院第 2 天清晨开始留取 24 h 尿, 留取完成后, 记录总尿量, 混匀, 并吸取 5 ml 置于干净试管内用于 24 h 尿微量白蛋白检测。

1.3.2 指标检测 采用日立公司 008AS 全自动生化分析仪测定尿素 (尿素酶-谷氨酸脱氢酶法)、肌酐 (肌氨酸氧化酶法)、甘油三酯 (GPO-PAP 酶法)、总胆固醇 (CHOD-PAP 酶法)、胱抑素 C (胶乳增强免疫比浊法)、尿 $\beta 2$ -MG (胶乳增强免疫比浊法)、HbA1c (胶乳免疫比浊法)、尿微量白蛋白 (MALb) (免疫透射比浊法)、NGAL (胶乳免疫比浊法), 配套试剂由四川迈克生物公司提供。尿 KIM-1 采用酶联免疫吸附法, 所有检测均严格按照说明书进行。24 hUAER = 尿微量白蛋白 (UmAlb) \times 尿量; 采用 MDRD 方程计算估算肾小球滤过率 (eGFR), 即 $eGFR = 175 \times \text{血肌酐 (SCr)}^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179} \times \text{性别}$ (男性 = 1, 女性 = 0.79) [8]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学处理和分析, GraphPad Prism 5.0 软件绘图。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较

采用 t 检验, 多组比较采用方差分析, 各指标间的相关性分析采用 Pearson 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。各指标的诊断价值采用受试者工作特征 (ROC) 曲线进行分析, 曲线下面积 (AUC) ≥ 0.750 提示诊断价值较高。

2 结果

2.1 一般资料及相关生化指标分析 不同阶段 DKD 组及对照组的一般资料及相关生化指标比较如表 1 所示。其中, 患者的一般资料比较, 性别、吸烟、饮酒各组间差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 而 DKD 组年龄高于对照组 ($P < 0.05$)。相关生化指标中, DKD 组空腹血糖、HbA1c、甘油三酯及总胆固醇均高于对照组 (P 均 < 0.05), 而各阶段 DKD 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 肾损伤相关指标分析 不同阶段 DKD 组及对照组的肾损伤相关指标分析如表 2 所示。其中, DM3、DM2、DM1、对照组尿微量白蛋白、肌酐、胱抑素 C、尿 $\beta 2$ -MG、尿 NGAL 及尿 KIM-1 水平均逐渐降低, 且各组间比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05); 而 DM1 组与 NC 组、DM1 组与 DM2 组血尿素氮水平差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 其余各组间比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05); DM1 组与 NC 组 eGFR 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 其余各组间比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。

表 1 4 组患者一般资料及相关生化指标比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	吸烟	饮酒	FBP (mmol/L)	HbA1c (%)	TG (mmol/L)	CHO (mmol/L)
NC 组	50	23/27	44.10 \pm 11.28	16(32)	24(48)	5.71 \pm 0.68	5.54 \pm 0.05	1.14 \pm 0.04	4.55 \pm 0.09
DM1 组	50	26/24	46.03 \pm 9.14 ^a	15(30)	22(44)	7.05 \pm 0.93 ^a	7.19 \pm 0.12 ^a	1.47 \pm 0.08 ^a	4.99 \pm 0.16 ^a
DM2 组	50	24/26	48.80 \pm 8.94 ^a	18(36)	27(54)	7.36 \pm 0.64 ^a	7.21 \pm 0.13 ^a	1.60 \pm 0.07 ^a	5.16 \pm 0.11 ^a
DM3 组	50	24/26	49.98 \pm 7.31 ^a	19(38)	25(50)	7.42 \pm 0.79 ^a	7.29 \pm 0.12 ^a	1.66 \pm 0.10 ^a	5.28 \pm 0.13 ^a
χ^2/F 值		0.38	3.29	0.89	1.04	53.58	61.74	12.26	10.75
P 值		0.944	0.022	0.828	0.792	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: NC 组: 对照组; DM1 组: 正常白蛋白尿组; DM2 组: 微量白蛋白尿组; DM3 组: 临床白蛋白尿组; 与 NC 组相比, ^a $P < 0.05$; 与 DM1 组相比, ^b $P < 0.05$; 与 DM2 组相比, ^c $P < 0.05$; FBP: 空腹血糖; TG: 甘油三酯; CHO: 总胆固醇

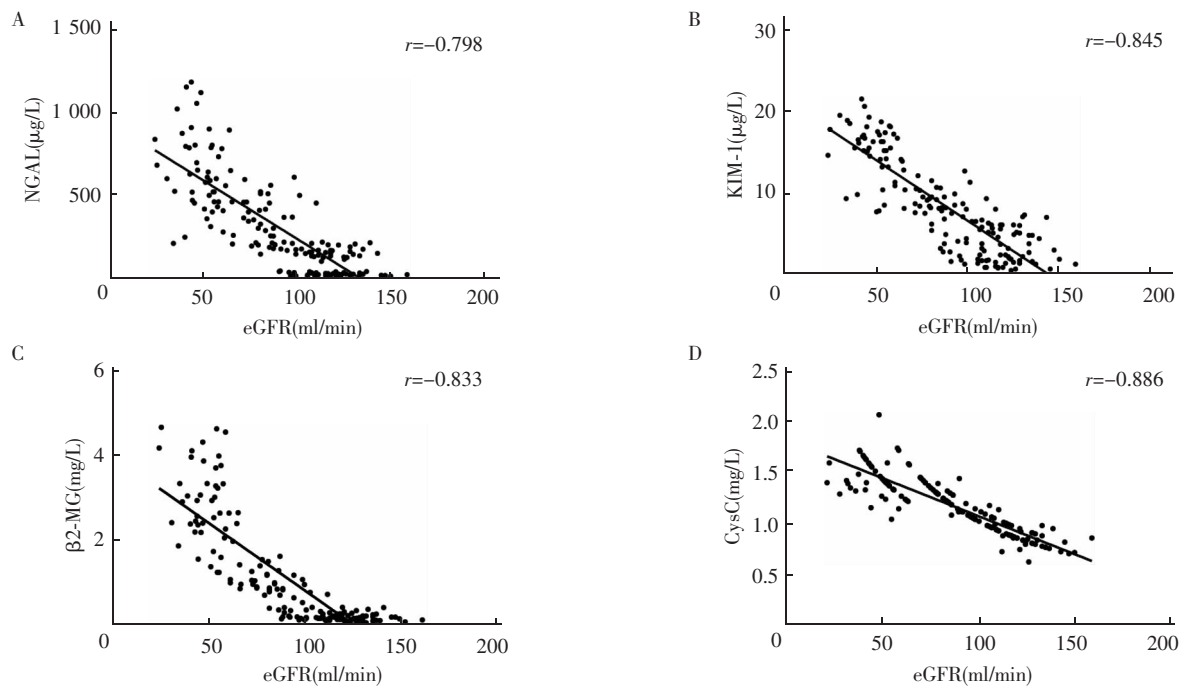
表 2 4 组患者肾损伤相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	UMA (mg/24 h)	BUN (mmol/L)	CREA (μ mol/L)	eGFR (ml/min)	CysC (mg/L)	尿 $\beta 2$ -MG (mg/L)	尿 NGAL (μ g/L)	尿 KIM-1 (μ g/L)
NC 组	50	6.57 \pm 0.23	5.65 \pm 0.15	68.15 \pm 1.19	118.0 \pm 2.54	0.86 \pm 0.02	0.14 \pm 0.01	26.55 \pm 1.17	1.89 \pm 0.20
DM1 组	50	19.53 \pm 0.82 ^a	5.98 \pm 0.19	72.33 \pm 1.55 ^a	111.1 \pm 2.55	0.97 \pm 0.03 ^a	0.25 \pm 0.01 ^a	161.80 \pm 4.19 ^a	5.36 \pm 0.22 ^a
DM2 组	50	134.80 \pm 11.45 ^{ab}	6.34 \pm 0.22 ^a	78.69 \pm 2.84 ^{ab}	75.46 \pm 2.61 ^{ab}	1.29 \pm 0.04 ^{ab}	0.95 \pm 0.04 ^{ab}	358.70 \pm 18.49 ^{ab}	9.24 \pm 0.24 ^{ab}
DM3 组	50	551.40 \pm 30.78 ^{abc}	11.97 \pm 0.36 ^{abc}	146.64 \pm 4.38 ^{abc}	47.64 \pm 1.59 ^{abc}	1.43 \pm 0.02 ^{abc}	2.68 \pm 0.14 ^{abc}	697.80 \pm 32.90 ^{abc}	16.48 \pm 0.32 ^{abc}
F 值		256.3	157.7	204.5	192.5	94.7	289.4	296.9	637.1
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: NC 组: 对照组; DM1 组: 正常白蛋白尿组; DM2 组: 微量白蛋白尿组; DM3 组: 临床白蛋白尿组; 与 NC 组相比, ^a $P < 0.05$; 与 DM1 组相比, ^b $P < 0.05$; 与 DM2 组相比, ^c $P < 0.05$; UMA: 尿微量白蛋白; CREA: 肌酐; CysC: 胱抑素 C; BUN: 血尿素氮

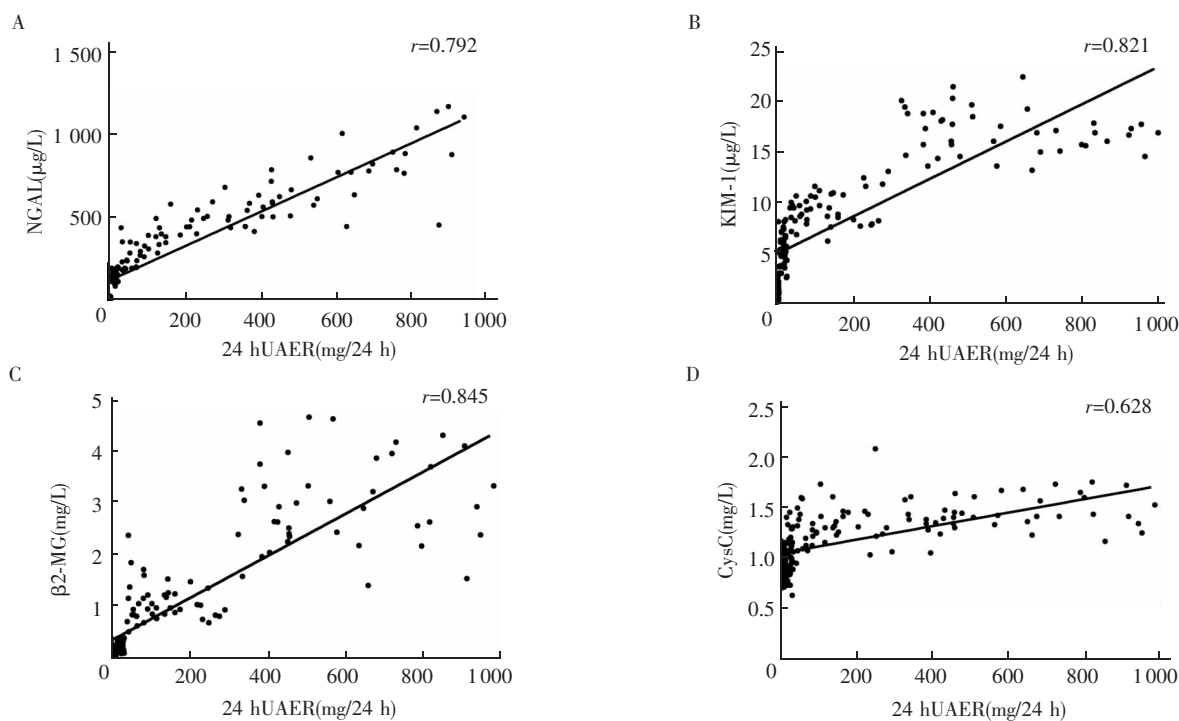
2.3 尿 NGAL、尿 KIM-1、尿 $\beta 2$ -MG、尿 CysC 水平与 eGFR、24 hUAER 的相关性分析 尿 NGAL、KIM-1、 $\beta 2$ -MG、CysC 水平与 eGFR 相关性分析如图 1 所示, 尿 NGAL 及 KIM-1 与 eGFR 呈负相关, r 分别为 -0.798 和 -0.845 ; 尿 $\beta 2$ -MG、CysC 与 eGFR 呈负相关, r 分别

为 -0.833 和 -0.886 。尿 NGAL、KIM-1 及 $\beta 2$ -MG、CysC 水平与 24 hUAER 相关性分析如图 2 所示, 尿 NGAL 及尿 KIM-1 与 24 hUAER 呈正相关, 相关系数 r 分别为 0.792 和 0.821 ; 尿 $\beta 2$ -MG、CysC 与 24 hUAER 呈正相关, r 分别为 0.845 和 0.628 。



注: eGFR: 估算的肾小球滤过率; NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; KIM-1: 肾损伤分子-1; $\beta 2$ -MG: $\beta 2$ -微球蛋白; CysC: 胱抑素 C

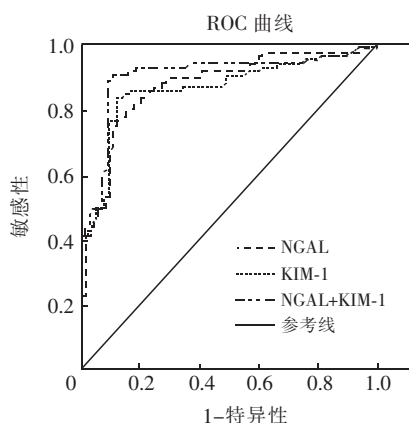
图 1 尿 NGAL、KIM-1、 $\beta 2$ -MG 及 CysC 水平与 eGFR 的相关性分析



注: 24 hUAER: 24 h 尿检连续尿蛋白排泄率; NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; KIM-1: 肾损伤分子-1; $\beta 2$ -MG: $\beta 2$ -微球蛋白; CysC: 胱抑素 C

图 2 尿 NGAL、KIM-1、 $\beta 2$ -MG 及 CysC 水平与 24 hUAER 的相关性分析

2.4 尿NGAL、尿KIM-1单独或联合应用于DKD的诊断效能评价 采用ROC曲线评价尿NGAL、KIM-1单独或联合应用于DKD的诊断效能,结果如图3所示。尿NGAL单独用于诊断DKD的AUC值为0.876(95% CI: 0.821 ~ 0.931),当取切点值211.6 $\mu\text{g/L}$ 时,敏感性为0.802,特异性为0.851。尿KIM-1单独用于诊断DKD的AUC值为0.861(95% CI: 0.811 ~ 0.924),当取切点值7.40 $\mu\text{g/L}$ 时,敏感性为0.837,特异性为0.878。尿NGAL、KIM-1联合应用于DKD的诊断AUC值为0.914(95% CI: 0.843 ~ 0.954)。



注:NGAL:中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;KIM-1:肾损伤分子-1;DKD:糖尿病肾脏病;ROC曲线:受试者工作特征曲线

图3 尿NGAL、KIM-1诊断DKD的ROC曲线

3 讨论

DKD是T2DM最常见的并发症之一,严重影响糖尿病患者的生活质量以及预后。近年来,随着T2DM发病率的不断上升,DKD的患病率也随之升高。DKD早期发病较为隐匿,临床症状不明显,容易被忽略,从而导致不可逆的肾脏损伤。因此,对DKD进行早期诊断、治疗,有助于逆转肾脏损伤、改善患者的生活质量以及预后。基于KDOQI的定义,DKD的诊断是基于白蛋白尿增加和eGFR下降^[9-10]。然而,在患有肾小球滤过功能减退相关肾病的T2DM患者中,约有30%~45%的患者没有发现白蛋白尿增加^[11]。且随着DKD肾功能的改变,eGFR的降低出现较晚^[12]。白蛋白尿和eGFR均不能及早的准确反映肾脏受损程度以及疾病进展情况,临床亟需新的诊断指标,更为准确地评估DKD的早期肾损伤及损伤程度。

KIM-1是拥有两个胞外结构域的I型跨膜糖蛋白,当肾受到损伤时,胞外结构域会从细胞表面脱离,并进入尿液中,从而引起尿KIM-1浓度升高^[13]。KIM-1在正常肾脏中低表达,但是当肾脏受到损伤时,其表达水平明显上升^[14]。研究表明,T2DM患者

尿KIM-1的高表达可能与eGFR下降有关^[15]。在AgnieszkaŻylka等^[6]纵向队列研究中发现,尿KIM-1浓度与尿ACR的增加之间存在显著相关性。Nowak等^[16]也对T2DM患者尿KIM-1/肌酐比值进行5~12年的随访检测,证明KIM-1是肾损伤疾病进程的预测因子,且与肾功能衰竭相关。

NGAL属于脂calin家族,是由肾小管细胞、肝细胞和免疫细胞分泌的蛋白质,是人脂质运载蛋白家族中的一个新成员,与中性粒细胞的明胶酶共价相连,参与调节免疫应答,在调节糖脂类和能量代谢中起重要作用^[17]。NGAL在肾脏早期缺血损伤时即可产生并分泌到尿液中,因此有希望成为DKD早期诊断的敏感生物标志物。已有研究表明,T2DM患者尿中NGAL的出现早于尿微量白蛋白,可以用于提示早期肾小球损伤^[18]。最近的一项研究报道,T2DM患者尿NGAL水平明显高于正常体检者,微量和大量白蛋白尿患者尿NGAL水平明显高于正常白蛋白尿患者,且与尿白蛋白排泄呈正相关^[19]。另一项研究发现,在没有早期肾小球损伤症状且尿白蛋白正常的糖尿病患者中,已经出现尿NGAL水平升高,表明尿NGAL可以作为早期DKD的备选标志物^[20]。Yang等^[21]对74例T2DM患者进行1年随访观察研究发现,从正常白蛋白尿组到大量白蛋白尿组基线和随访尿NGAL均呈上升趋势,尿NGAL与CysC、尿素氮、血清肌酐呈正相关,与GFR呈负相关,提示尿NGAL可用于预测T2DM患者DKD的进展。

在本研究中,从对照组、DM1组、DM2组到DM3组,尿NGAL及KIM-1水平逐渐升高,尿NGAL、KIM-1水平与白蛋白尿呈正相关,与eGFR呈负相关,尿NGAL及KIM-1可以明显区分阴性对照组、正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组、临床白蛋白尿组,因此,尿NGAL及KIM-1可以用于疾病进展的预测。尿NGAL及KIM-1水平在正常白蛋白尿组明显高于对照组,表明尿NGAL及KIM-1水平变化早于白蛋白尿的出现,具有早期诊断意义。在ROC曲线分析中,尿NGAL的AUC为0.876,诊断敏感性和特异性分别为0.802和0.851;尿KIM-1的AUC为0.833,诊断敏感性和特异性分别为0.837和0.878;在相关性分析中,尿NGAL、KIM-1与eGFR的相关系数分别为-0.798和-0.845;尿NGAL及KIM-1与24hUAER的相关系数分别为0.792和0.821。因此,在诊断DKD时,尿KIM-1与尿NGAL相比,具有更好的敏感性和特异性,但尿NGAL的AUC高于尿KIM-1。Nielsen等^[22]对150例糖尿病患者进行研究,发现糖

尿病组尿KIM-1水平明显高于正常对照组,而各糖尿病组组间差异没有统计学意义;尿NGAL水平在正常对照组、正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组、大量白蛋白尿组逐渐升高,且各组间差异均有统计学意义。梁雅灵等^[23]对 118 例T2DM患者进行研究,发现尿KIM-1、NGAL水平在糖尿病各组中均较正常对照组显著升高,且与UACR呈正相关,但与eGFR无相关性。李晨晨等^[24]研究表明,在慢性肾脏病肾小管间质损伤中,尿NGAL的诊断特异性、敏感性均优于尿KIM-1。上述研究与本研究得出结论不相符,这可能是由于本研究对象均来自于西藏地区,与其他地区存在地域和种族差异所致。为进一步探讨尿NGAL、KIM-1在 DKD 中的诊断意义,本研究对这两种指标联合检测进行了 ROC 曲线分析,结果显示,尿NGAL、KIM-1联合检测对 DKD 的诊断意义明显优于尿NGAL和尿KIM-1单独检测,尿NGAL、KIM-1联合检测可以作为 DKD 诊断的候选生物指标。

综上所述,尿NGAL、KIM-1是 DKD 早期诊断及疾病进展预测的敏感指标,两者联合检测可进一步提高对 DKD 的诊断能力。

参 考 文 献

- [1] Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. 2013 USRDS Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States [J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63: e1-e478.
- [2] 赵鹏鸣,王俭勤,梁耀军,等. 内皮细胞损伤在糖尿病肾病发病机制中的作用 [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24 (02): 169-172. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2016. 02. 020.
- [3] 张萍. 生化检测指标对糖尿病肾病早期诊断的临床价值 [J]. 中国中药杂志, 2016: 325-327.
- [4] Gociman B, Rohrwasser A, Lantelme P, et al. Expression of angiotensinogen in proximal tubule as a function of glomerular filtration rate [J]. Kidney Int, 2004, 65 (6): 2153-2160. DOI: 10. 1152/ajprenal. 00405. 2012.
- [5] Togashi Y, Miyamoto Y. Urinary cystatin C as a biomarker for diabetic nephropathy and its immunohistochemical localization in kidney in Zucker diabetic fatty (ZDF) rats [J]. Exp Toxicol Pathol, 2013, 65 (5): 615-622. DOI: 10. 1016/j. etp. 2012. 06. 005.
- [6] Agnieszka Żyłka A, Dumnicka P, Kuśnierz-Cabala B, et al. Markers of glomerular and tubular damage in the early stage of kidney disease in type 2 diabetic patients [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 7659243. DOI: 10. 1155/2018/7659243.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6 (7): 447-498. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2014. 07. 004.
- [8] Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health [J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63 (5): 820-834. DOI: 10. 1053/j. ajkd. 2013. 12. 006.
- [9] Foundation NK. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease [J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49 (2 Suppl 2): S12-S154. DOI: 10. 1053/j. ajkd. 2006. 12. 005.
- [10] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update [J]. Am J Kidney Dis, 2012, 60 (5): 850-886. DOI: 10. 1053/j. ajkd. 2012. 07. 005.
- [11] Macisaac RJ, Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2011, 20 (3): 246-257. DOI: 10. 1097/MNH. 0b013e3283456546.
- [12] 赵万霞,王何婷,任月秋,等. 糖尿病肾病早期标志物研究新进展 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38 (3): 192-195. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2018. 03. 012.
- [13] Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers [J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29 (7): 1301-1311. DOI: 10. 1093/ndt/gft510.
- [14] Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury [J]. Kidney Int, 2002, 62 (1): 237-244. DOI: 10. 1046/j. 1523-1755. 2002. 00433. x.
- [15] 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.
- [16] Nowak N, Skupien J, Smiles AM, et al. Markers of early progressive renal decline in type 2 diabetes suggest different implications for etiological studies and prognostic tests development [J]. Kidney Int, 2018, 93 (5): 1198-1206. DOI: 10. 1016/j. kint. 2017. 11. 024.
- [17] Gong J, Zhu R, Gong J, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential therapeutic integrator of glycolipid metabolic and inflammatory signaling [J]. Int Surg J, 2017, 4 (8): 2381-2386. DOI: 10. 18203/2349-2902. isj20173376.
- [18] Al-Refaei AA, Tayel SI, Ragheb A, et al. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin as a marker of tubular damage in type 2 diabetic patients with and without albuminuria [J]. Open J Nephrol, 2014, 4: 37-46. DOI: 10. 4236/ojneph. 2014. 41006.
- [19] Assal HS, Tawfeek S, Rasheed EA, et al. Serum cystatin C and tubular urinary enzymes as biomarkers of renal dysfunction in type 2 diabetes mellitus [J]. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes, 2013, 6: 7-13. DOI: 10. 4137/CMED. S12633.
- [20] Bolognani D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients [J]. Kidney Blood Press Res, 2009, 32 (2): 91-98. DOI: 10. 1159/000209379.
- [21] Yang YH, He XJ, Chen SR, et al. Changes of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type-2 diabetic patients with nephropathy: one year observational follow-up study [J]. Endocrine, 2009, 36 (1): 45-51. DOI: 10. 1007/s12020-009-9187-x.
- [22] 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.
- [23] 梁雅灵,杨茂君,李衍辉,等. 尿 L-FABP、KIM-1、NGAL 和血清 cystatin C 在糖尿病肾病中的变化及意义 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2016, 36 (2): 92-95, 100. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2016. 02. 005.
- [24] 李晨晨,张蓓茹,何平,等. 尿KIM-1和NGAL在评估慢性肾脏病肾小管间质损伤中的作用 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40 (5): 540-545. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 05. 008.

(收稿日期: 2020-05-02)

(本文编辑: 饶颖)