



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.0001

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.001

• 综述与讲座 •

# 糖尿病肾脏疾病的早期诊断

张丹艳 丁凯月 仰智璇 孙林

**[摘要]** 糖尿病肾脏疾病(DKD)是糖尿病常见的微血管并发症,也是终末期肾病的主要原因。随着社会经济的发展及人均寿命的增加,DKD 发病率呈上升趋势,为患者和社会带来沉重的负担。尿白蛋白排泄增加和肾小球滤过率下降是 DKD 的主要临床特征,但此时肾脏已出现损伤且不可逆。因此,DKD 的早期诊断及治疗至关重要。随着相关研究的深入,越来越多的新型生物标志物被认为能够早期预警 DKD 发生,并对患者进展为终末期肾病的风险进行预测,从而指导治疗方案的制定。此外,影像及超声检查在辅助 DKD 早期诊断中亦发挥重要作用。本文综述了近年来国内外新型生物标志物和影像学在 DKD 诊断中的研究进展,旨在为 DKD 早期诊治提供参考。

**[关键词]** 糖尿病肾脏疾病; 早期诊断; 生物标志物; 影像学

**[中图分类号]** R692.6

**[文献标识码]** A

糖尿病肾脏疾病(DKD)是由糖尿病引起的慢性肾脏病(CKD)。约 20% ~ 50% 的糖尿病患者最终可发展为 DKD<sup>[1]</sup>,是世界范围内 CKD 和终末期肾脏病(ESRD)的主要原因<sup>[2]</sup>。我国约有 1.74 亿糖尿病患者,患病率从 2013 年的 10.9% 上升至 2018 年的 12.4%<sup>[3]</sup>,约 21.8% 的糖尿病患者合并 DKD<sup>[4]</sup>。此外,DKD 患者发生心血管疾病和死亡的风险亦显著增加<sup>[5]</sup>。早期发现并诊断 DKD 有助于患者尽早加强危险因素管理,延缓肾损伤进展<sup>[6]</sup>。然而 DKD 多起病隐匿,早期无明显临床症状,患者往往在出现水肿、泡沫尿等症状后才就诊,此时多数患者已进入不可逆阶段,治疗手段有限且效果欠佳。目前临床广泛使用尿白蛋白肌酐比值(UACR)及估算肾小球滤过率(eGFR)作为 DKD 的诊断依据,但其在 DKD 早期阶段中的价值受到质疑<sup>[7]</sup>,很多患者在出现微量白蛋白尿及 eGFR 下降前就已出现肾损伤。近年来,多种新型生物标志物被认为能够早期预警 DKD 发生。此外,影像及超声技术的发展亦推动了早期 DKD 的无创诊断<sup>[8]</sup>。

## 一、DKD 的早期诊断

临床早期诊断 DKD 主要依靠 UACR 和 eGFR 两项指标。患者存在 2 型糖尿病(T2DM)或 1 型糖尿病

(T1DM)病史 5 年以上,出现持续性 UACR 升高或进行性 eGFR 下降即高度考虑 DKD,伴有糖尿病视网膜病变是其重要的佐证。微量白蛋白尿(UACR 为 30 ~ 300 mg/g)是 DKD 最突出的特征,是临床上 DKD 筛查的重要手段<sup>[9]</sup>。但多种病因的 CKD 患者均可呈现微量白蛋白尿特征,尿路感染、高血压病等均会引起 UACR 短暂性升高,且尿液白蛋白排泄存在个体差异,故 UACR 对早期诊断 DKD 的特异性及敏感性较差,需反复测量,监测其变化趋势对早期诊断十分重要<sup>[1]</sup>。

eGFR 是评价肾脏功能的重要指标,糖尿病患者连续 3 个月 eGFR < 60 ml · min<sup>-1</sup> · (1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 标志 DKD 的可能发生<sup>[5]</sup>。但 eGFR 对 DKD 早期肾损伤不敏感,部分 DKD 患者在早期可处于正常范围。多项研究结果均发现基线 eGFR 水平及下降速率与 DKD 进展相关<sup>[10-11]</sup>,与 UACR 联合可更有效预测 DKD 进展<sup>[12]</sup>。因此,临床上应注意联合检测 UACR 与 eGFR,以提高 DKD 早期诊断水平并监测疾病进展。

病理诊断是 DKD 诊断的金指标,由于肾脏穿刺活检(简称肾活检)是有创操作,临床上仅对诊断困难、病情复杂的患者行肾活检以早期诊断。糖尿病并非 CKD 的唯一病因,糖尿病合并肾损伤也可能由非 DKD 引起,或由两者联合所致。对 110 例 T2DM 合并肾损伤患者行肾活检发现,66.6% 为 DKD,18.2% 为非 DKD,15.4% 为混合性肾脏疾病<sup>[13]</sup>。对于这类人群,仅根据临床特点及实验室参数难以进行鉴别诊断,肾脏病理检查结果可作为鉴别的有效手段。此外,与 eGFR 正常患者相比,正常白蛋白尿 DKD 患者的肾脏病理病变更可

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81730018);湖南省自然科学基金重点项目(2021JC0003)

作者单位:410000 长沙,中南大学湘雅二医院肾内科 肾脏疾病与血液净化学湖南省重点实验室

通讯作者:孙林,E-mail:sunlin@csu.edu.cn

能更加严重,肾活检对其早期诊断及治疗亦十分重要<sup>[14]</sup>。

## 二、生物标志物

肾小球损伤在 DKD 发病机制中占据首要地位,肾小管病变常继发于肾小球病变,是导致 DKD 从微量白蛋白尿进展为大量白蛋白尿的重要因素<sup>[15]</sup>。此外,尿液中白蛋白、高糖、糖化蛋白等外界刺激可导致肾小管上皮细胞分泌促炎因子,激活小管间质的炎症和纤维化过程,促进 DKD 肾损伤<sup>[15]</sup>。因此与 DKD 相关肾小球损伤标志物、肾小管损伤生物标志物及炎性细胞因子能在早期提示肾损伤,有助于 DKD 的早期诊断。

### 1. 肾小球损伤标志物

(1)转铁蛋白(TF):TF 是一种低分子量蛋白质,与微量白蛋白尿类似,转铁蛋白尿标志着肾小球和肾小管功能早期障碍。TF、IgG 及铜蓝蛋白等对肾脏早期血液动力学变化更敏感,对 T2DM 患者蛋白尿的发生具有重要预测价值<sup>[16]</sup>。一项纳入 75 例 T1DM 儿童及青少年患者的研究发现,正常蛋白尿糖尿病患者与健康对照组相比,尿 TF 升高,且与 UACR 呈正相关,提示蛋白尿发生之前 DKD 已存在<sup>[17]</sup>。另一项病例对照研究再次证明 T2DM 患者尿 TF 水平高于健康对照组,且与颈动脉内膜厚度呈正相关,可作为内皮功能障碍的标志,更早地预测心血管风险及 CKD 的发生<sup>[18]</sup>。

(2)触珠蛋白(HP):HP 又名结合珠蛋白,是一种主要由肝脏分泌进入血浆循环的糖蛋白,参与血红蛋白清除、抗氧化、免疫调节、血管生成等过程。尿 HP 水平升高往往标志早期肾功能下降<sup>[19]</sup>。一项横断面研究发现,T2DM 患者尿 HP 水平在有无蛋白尿患者之间存在显著差异,可作为早期肾损伤的尿液标记物,研究者随后对 305 例 T2DM 患者随访 4.2 年,证实结合珠蛋白肌酐比值(HP/Cr)与早期肾功能下降相关,且敏感性高于 UACR<sup>[20]</sup>,提示其在早期诊断中的临床价值,是预测肾脏疾病发生的重要指标<sup>[21]</sup>。

(3)足细胞标记蛋白(PCX):PCX 是一种足细胞膜蛋白,位于足细胞顶端,高糖状态下 PCX 从足细胞脱落进入尿液,是足细胞损伤的特异性标志<sup>[22-23]</sup>。与健康对照组相比,糖尿病及各类肾小球疾病患者尿 PCX 水平均升高,糖尿病患者正常蛋白尿期 PCX 已升高<sup>[24]</sup>,且与白蛋白尿显著相关,可作为早期诊断 DKD 的生物标志物<sup>[25]</sup>。

(4)Nephrin:Nephrin 是一种跨膜蛋白,是足细胞裂孔膜的重要组成部分,对维持肾小球滤过屏障完整性十分重要。研究发现高糖诱导的小鼠和人足细胞 Nephrin 表达下调,内吞作用增强,与足细胞损伤及蛋

白尿相关<sup>[26-27]</sup>。一项横断面研究发现正常蛋白尿的 T2DM 患者尿 Nephrin 水平高于健康人,微量蛋白尿及大量蛋白尿患者尿 Nephrin 水平均显著升高<sup>[28]</sup>,表明 Nephrin 是更敏感、更早期的肾小球损伤标志物,可协助 DKD 早期诊断<sup>[29]</sup>。

### 2. 肾小管损伤标志物

(1)肾损伤分子(KIM)-1:KIM-1 是一种表达于近端肾小管上皮细胞的糖蛋白。肾小管损伤后,KIM-1 可从肾小管管腔脱落进入血液及尿液,是肾小管早期损伤的特异性标志物<sup>[30]</sup>。在急性肾损伤时血 KIM-1 水平显著上升,与肾脏炎症、间质纤维化、肾小球硬化相关<sup>[31]</sup>。一项横断面研究结果发现,尿 KIM-1 水平与 UACR 呈正相关,与 eGFR 呈负相关,随着肾功能进一步恶化,尿 KIM-1 水平升高更明显<sup>[32]</sup>。在 T1DM 和 T2DM 不同年龄阶段人群中,KIM-1 与 DKD 进展相关<sup>[33-34]</sup>,因此 KIM-1 可作为 DKD 早期诊断及预后评估的重要指标。

(2)肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP):L-FABP 属于脂肪酸结合蛋白的一种,可在肝脏、肾脏、小肠表达,主要参与脂质转运<sup>[35]</sup>。肾小管损伤时,尿 L-FABP 水平的升高早于尿蛋白的升高,可警示早期 DKD 的发生<sup>[36]</sup>。一项前瞻性研究结果发现,在正常白蛋白尿及微量白蛋白尿的糖尿病患者中,高水平尿 L-FABP 与 eGFR 下降和不良心血管事件的发生相关<sup>[37]</sup>。因此,L-FABP 在 DKD 不同阶段均具有重要的预测作用,并与 DKD 严重程度密切相关。

(3)中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL):NGAL 是一种脂质运载蛋白,在多种细胞和组织类型中均有表达,在炎症、感染、缺血、中毒、肿瘤等状态下表达上调,经常被当作器官功能障碍及疾病的标志物<sup>[38]</sup>。NGAL 可在肾小管上皮细胞中表达,肾小管损伤可引起尿 NGAL 水平升高,且常常早于微量白蛋白尿的出现,预警早期 DKD 的发生<sup>[39]</sup>。一项纳入 209 例 T2DM 患者的研究发现与正常蛋白尿组相比,微量白蛋白尿组患者尿 NGAL 及视黄醇结合蛋白水平显著升高,且二者与 eGFR 下降相关,可作为正常蛋白尿 DKD 的生物标记物<sup>[40]</sup>。

(4)表皮生长因子(EGF):EGF 在远端肾小管特异性表达,被认为是糖尿病肾损伤标志之一<sup>[41]</sup>。在一般人群中,尿 EGF 水平降低与 eGFR 快速下降和 CKD 事件风险增加相关<sup>[42]</sup>。与 MCP-1 联合使用对 DKD 早期诊断更有意义。INDEED 队列中,与无肾脏受累糖尿病患者相比,DKD 患者尿 EGF/Cr 比值显著降低,MCP-1/Cr 比值明显升高,EGF/MCP-1 比值与 DKD 的发生呈显著负相关<sup>[43]</sup>。

### 3. 炎性生物标志物

(1) 肿瘤坏死因子 (TNF) 受体 (TNFR)-1/2: TNFR-1/2 是两种具有相似细胞外结构域的膜蛋白,通过与 TNF- $\alpha$  结合调节炎症反应,参与 DKD 的发生与发展<sup>[44]</sup>。TNFR-1/2 能够在糖尿病患者中早期识别 DKD 并预测不良肾脏结局。一项研究结果显示,糖尿病患者血清 TNFR 水平与 UACR 呈正相关,与 eGFR 呈负相关,校正多种因素后,相关性仍显著<sup>[45]</sup>。血液中高水平 TNFR-1/2 与 T1DM 和 T2DM 患者的 eGFR 下降程度及 3 期 CKD 和 ESRD 的发生率相关性较强<sup>[46-50]</sup>。

(2) 单核细胞趋化因子 (MCP)-1: MCP-1 在肾小球及肾小管中均有表达,可通过招募炎性细胞促进炎性因子分泌,与肾脏组织损伤密切相关<sup>[51-52]</sup>。血液和尿液 MCP-1 水平升高与糖尿病患者微量白蛋白尿的发生相关,可作为糖尿病患者早期肾损伤的提示因子<sup>[53]</sup>。此外,DKD 组患者的尿 MCP-1 水平较健康对照组升高<sup>[54-55]</sup>,大量白蛋白尿患者的尿 MCP-1 水平高于微量白蛋白尿患者<sup>[56]</sup>,因此尿 MCP-1 水平升高可能与肾功能持续损伤相关。

(3) 壳多糖酶 3 样蛋白 1 (YKL-40): YKL-40 是由中性粒、单核、巨噬细胞等多种细胞分泌的糖蛋白,可参与炎症发生及细胞保护,通过抑制肾小管细胞凋亡、促进增殖修复在急性肾损伤中发挥重要作用<sup>[57]</sup>。越来越多研究发现,YKL-40 水平与糖尿病及 CKD 有关。一项 Meta 分析结果发现,伴有蛋白尿的糖尿病组患者血液 YKL-40 水平较健康对照组升高,且升高水平与蛋白尿严重程度呈正相关<sup>[58]</sup>。在患有糖尿病且 eGFR  $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  的患者中,血液 YKL-40 水平与 eGFR 下降速度及需要进行肾脏替代治疗的肾衰竭风险相关<sup>[59]</sup>。YKL-40 水平在疾病早期及晚期均有指导意义。

### 4. 其他

(1) 胱抑素 (Cys) C: Cys C 是一种稳定的小分子蛋白质,不受肾小管分泌和重吸收影响,是反映肾小球滤过功能的可靠指标,在临床上应用广泛<sup>[60]</sup>。Cys C 与早期 DKD 患者的预测及白蛋白尿的发展相关。一项基于我国人群的队列研究结果发现,血浆 Cys C 水平高或升高速度快的糖尿病患者发生 DKD 的风险更高<sup>[61]</sup>。此外,微量白蛋白尿糖尿病患者的尿 Cys C 水平较无白蛋白尿的糖尿病患者增加,与 UACR 呈正相关<sup>[62]</sup>,提示 Cys C 是早期诊断 DKD 的良好指标。

(2) 成纤维细胞因子 (FGF)-23、FGF-21: FGF-23 是一种由成骨和破骨细胞产生的细胞因子,可通过调节近端肾小管磷的重吸收而调节血磷水平,在维持骨骼、细胞能量和神经活动等方面具有重要作用<sup>[63]</sup>。血

浆 FGF-23 水平与 DKD 患者血肌酐水平、ESRD 发生率及全因死亡率相关<sup>[64-65]</sup>。研究发现,在糖尿病患者中,基线血浆 FGF-23 水平与 eGFR 水平呈负相关,与 ESRD 发生风险呈正相关<sup>[66]</sup>。

作为肝细胞分泌的重要细胞因子,FGF-21 在调节糖脂代谢中发挥重要作用<sup>[67]</sup>。与 FGF-23 类似,FGF-21 能够在糖尿病及 DKD 早期阶段预测肾脏病进展。研究发现,T2DM 患者中 FGF-21 水平升高与 UACR 增加、eGFR 下降及不良肾脏事件风险呈正相关<sup>[68-69]</sup>。

(3) 色素上皮衍生因子 (PEDF): PEDF 是一种糖蛋白,可在视网膜、肾脏等多种组织器官中表达,逐渐被证明与糖尿病微血管病变有关<sup>[70]</sup>,可通过抗血管生成、抗炎、氧化应激、抗纤维化等起到肾脏保护作用<sup>[71]</sup>。T2DM 患者中 PEDF 水平升高,与 DKD 的进展相关,可能为代偿所致,是早期 DKD 发生的敏感指标<sup>[72]</sup>。一项横断面研究结果发现,与健康对照组相比,DKD 组患者尿 PEDF 水平明显升高,且与微量白蛋白尿独立相关<sup>[73]</sup>。

(4) 钙粘蛋白: 钙粘蛋白属于跨膜蛋白家族的一员,主要参与细胞粘附及信号传导<sup>[74]</sup>。N-钙粘蛋白在近端小管表达,E-钙粘蛋白主要存在于远端小管和集合管<sup>[75]</sup>,二者均可反应肾小管功能,也均被证明与 DKD 发生发展有关<sup>[76-77]</sup>。与单纯糖尿病组及健康对照组相比,DKD 组患者血 N-钙粘蛋白水平显著升高,在微量白蛋白尿阶段增加更明显,证明其在 DKD 早期诊断中的潜在作用<sup>[76]</sup>。在一项随访 6 年的纵向研究中,与健康人相比,有肾病风险的糖尿病患者尿 E-钙粘蛋白水平增加 2 倍以上,在蛋白尿水平升高 20 个月前就可检测其临界升高,并与 eGFR 显著相关,对 DKD 早期发现及预后预测有重要作用<sup>[77]</sup>。

## 三、影像学诊断

过去数十年里,肾脏影像学飞速发展,除肾脏大小、形态和血流参数外,肾脏代谢、氧合、细微结构均可通过影像学检查得到精细评估。肾脏影像学检查已成为评估肾脏生理学、病理生理学的有效工具,在 DKD 早期诊断中也起到举足轻重的作用<sup>[8]</sup>。

1. 血氧水平磁共振依赖成像 (BOLD-MRI): BOLD-MRI 是一项无创、安全的影像技术,主要用于评估组织氧合情况。表现弛豫率 ( $R2^*$  值) 是其反映氧合状况的重要指标,数值越高,代表缺氧越严重<sup>[78]</sup>。BOLD-MRI 对肾组织氧合较敏感, $R2^*$  值与肾脏缺氧程度呈正相关<sup>[79]</sup>。使用 BOLD-MRI 对糖尿病患者肾脏进行检测发现,与正常对照组相比,微量白蛋白尿患者的  $R2^*$  值更高,说明 DKD 早期肾髓质存在缺氧,可作为 DKD

的早期辅助诊断依据<sup>[80]</sup>。

2. 肾脏超声:肾脏超声不仅可评估肾脏大小和形态,也可监测肾血管阻力、纤维化程度等,可诊断多种肾脏疾病并评估其严重程度及治疗反应<sup>[81]</sup>。有研究发现,与单纯糖尿病患者相比,DKD 患者肾血管阻力增加,高肾内阻力指数可能与 eGFR 下降相关<sup>[82]</sup>。此外,与单纯蛋白尿或同时合并 eGFR 下降的 DKD 患者相比,单纯 eGFR 下降的 DKD 患者肾脏总体积和实质体积更低,有助于早期发现 DKD 及鉴别不同表型<sup>[82]</sup>。

3. 肾闪烁显像:肾闪烁显像也称为放射性同位素肾显像或核医学肾扫描,是一种核化学成像方法,是目前临床上公认的评估肾功能的方法,<sup>99m</sup>Tc-DTPA 肾闪烁成像可准确测量 eGFR,定量反映肾脏灌注情况,可发现 DKD 早期肾脏改变<sup>[8]</sup>。<sup>99m</sup>Tc-MAG3 肾闪烁成像被发现与肾小管损伤有关,在代谢性疾病中的应用正在进一步研究<sup>[8]</sup>。

#### 四、总结

DKD 起病隐匿,早期症状轻微或不明显,但往往已存在肾脏结构功能改变,出现症状时已进入晚期。尽早诊断和治疗可有效延缓疾病进展,提高患者生活质量。UACR 与 eGFR 仍然是临床最常用、最可靠的 DKD 筛查手段。基于不同机制的新型生物标记物被证实可更早提示 DKD 发生,并与 DKD 进展相关,联合使用也可增加诊断效能,为 DKD 早期诊断提供新思路。然而,上述生物标志物的研究多为小样本、单中心的横断面研究,其实用性仍需大样本的前瞻性队列研究进一步验证。影像学技术的发展使其在肾脏领域的应用愈加普遍,也可作为 DKD 早期诊断提供帮助。总之,DKD 的早期干预会带来巨大的临床获益,越来越多的新型生物标记物及更加先进的影像学方法将为 DKD 早期诊断提供更多选择。

#### 参 考 文 献

- [1] Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22 Suppl 1: 3-15.
- [2] Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(8): 1366-1373.
- [3] Wang L, Peng W, Zhao Z, et al. Prevalence and Treatment of Diabetes in China, 2013-2018 [J]. *Jama*, 2021, 326(24): 2498-2506.
- [4] Zhang XX, Kong J, Yun K. Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 2315607.
- [5] Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective [J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2018, 8(1): 2-7.
- [6] Drake AM, Coughlan MT, Christophersen CT, et al. Resistant Starch as a Dietary Intervention to Limit the Progression of Diabetic Kidney Disease [J]. *Nutrients*, 2022, 14(21): 4547.
- [7] Macisaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Progressive diabetic nephropathy. How useful is microalbuminuria?; contra [J]. *Kidney Int*, 2014, 86(1): 50-57.
- [8] Caroli A, Remuzzi A, Lerman LO. Basic principles and new advances in kidney imaging [J]. *Kidney Int*, 2021, 100(5): 1001-1011.
- [9] Parving HH, Persson F, Rossing P. Microalbuminuria: a parameter that has changed diabetes care [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 107(1): 1-8.
- [10] Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate is associated with risk of end-stage renal disease in type 2 diabetes with macroalbuminuria: an observational study from JDNCS [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22(2): 377-387.
- [11] Dong W, Wan EYF, Fong DYT, et al. Prediction models and nomograms for 10-year risk of end-stage renal disease in Chinese type 2 diabetes mellitus patients in primary care [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(4): 897-909.
- [12] Ohkuma T, Jun M, Chalmers J, et al. Combination of Changes in Estimated GFR and Albuminuria and the Risk of Major Clinical Outcomes [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(6): 862-872.
- [13] Basu M, Pulai S, Neogi S, et al. Prevalence of non-diabetic kidney disease and inability of clinical predictors to differentiate it from diabetic kidney disease: results from a prospectively performed renal biopsy study [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2022, 10(6): e003058.
- [14] Chen C, Wang C, Hu C, et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease [J]. *Front Med*, 2017, 11(3): 310-318.
- [15] Tang SC, Lai KN. The pathogenic role of the renal proximal tubular cell in diabetic nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(8): 3049-3056.
- [16] Narita T, Hosoba M, Kakei M, et al. Increased urinary excretions of immunoglobulin G, ceruloplasmin, and transferrin predict development of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(1): 142-144.
- [17] Dağdeviren Çakır A, Saygılı SK, Canpolat N, et al. Elevated Urinary VEGF-A, Transferrin, and Angiotensinogen Levels in Normoalbuminuric Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: Can They Be Early Markers of Diabetic Kidney Disease? [J]. *Horm Res Paediatr*, 2021, 94(11-12): 426-432.
- [18] Sánchez-Hidalgo JJ, Suárez-Cuenca JA, Lozano-Nuevo JJ, et al. Urine transferrin as an early endothelial dysfunction marker in type 2 diabetic patients without nephropathy: a case control study [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2021, 13(1): 128.
- [19] Liu JJ, Liu S, Wong MD, et al. Urinary Haptoglobin Predicts Rapid Renal Function Decline in Asians With Type 2 Diabetes and Early Kidney Disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(10): 3794-3802.
- [20] Liao WL, Chang CT, Chen CC, et al. Urinary Proteomics for the Early Diagnosis of Diabetic Nephropathy in Taiwanese Patients [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(12): 483.
- [21] Bhensadadia NM, Hunt KJ, Lopes-Virella MF, et al. Urine haptoglobin levels predict early renal functional decline in patients with type 2 diabetes [J]. *Kidney Int*, 2013, 83(6): 1136-1143.
- [22] Asao R, Asanuma K, Kodama F, et al. Relationships between levels of urinary podocalyxin, number of urinary podocytes, and histologic injury in adult patients with IgA nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(9): 1385-1393.
- [23] Durcan E, Ozkan S, Saygi HI, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on patients with diabetic kidney disease: A preliminary study on the basis of podocytopathy [J]. *J Diabetes*, 2022, 14(4): 236-246.
- [24] 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.
- [25] Ye H, Bai X, Gao H, et al. Urinary podocalyxin positive-element occurs in the early stage of diabetic nephropathy and is correlated with a clinical diagnosis of diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(1): 96-100.
- [26] Teng B, Schroder P, Müller-Deile J, et al. CIN85 Deficiency Prevents Nephron Endocytosis and Proteinuria in Diabetes [J]. *Diabetes*, 2016, 65(12): 3667-3679.
- [27] Liu Y, Su H, Ma C, et al. IQGAP1 mediates podocyte injury in diabetic kidney disease by regulating nephrin endocytosis [J]. *Cell Signal*, 2019, 59: 13-23.
- [28] Elkholy RA, Younis RL, Allam AA, et al. Diagnostic efficacy of serum and urinary netrin-1 in the early detection of diabetic nephropathy [J]. *J Investig Med*, 2021, 69(6): 1189-1195.
- [29] Kostovska I, Tosheska-Trajkovska K, Topuzovska S, et al. Urinary nephrin is earlier, more sensitive and specific marker of diabetic nephropathy than microalbuminuria [J]. *J Med Biochem*, 2020, 39(1): 83-90.
- [30] Huang H, Parikh SM. Skimming the fat in diabetic kidney disease: KIM-1 and tubular fatty acid uptake [J]. *Kidney Int*, 2021, 100(5): 969-972.
- [31] Schmidt IM, Srivastava A, Sabbiseti V, et al. Plasma Kidney Injury Molecule 1 in CKD: Findings From the Boston Kidney Biopsy Cohort and CRIC Studies [J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 79(2): 231-243, e1.
- [32] Bano G, Imam MT, Bajpai R, et al. Expression of Angiopoietin-Like Protein-4 and Kidney Injury Molecule-1 as Preliminary Diagnostic Markers for Diabetes-Related Kidney Disease: A Single Center-Based Cross-Sectional Study [J]. *J Pers Med*, 2023, 13(4): 577.

- [33] Trutin I, Bajic Z, Turudic D, et al. Cystatin C, renal resistance index, and kidney injury molecule-1 are potential early predictors of diabetic kidney disease in children with type 1 diabetes [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 962048.
- [34] Gohda T, Kamei N, Koshida T, et al. Circulating kidney injury molecule-1 as a biomarker of renal parameters in diabetic kidney disease [J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(2): 435-440.
- [35] Naruse H, Ishii J, Takahashi H, et al. Urinary Liver-Type Fatty-Acid-Binding Protein Predicts Long-Term Adverse Outcomes in Medical Cardiac Intensive Care Units [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 482.
- [36] Thi TND, Gia BN, Thi HLL, et al. Evaluation of urinary L-FABP as an early marker for diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients [J]. *J Med Biochem*, 2020, 39(2): 224-230.
- [37] Araki S, Haneda M, Koya D, et al. Predictive effects of urinary liver-type fatty acid-binding protein for deteriorating renal function and incidence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients without advanced nephropathy [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(5): 1248-1253.
- [38] Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaissier F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(9): 909-923.
- [39] Sancho-Martínez SM, Blanco-Gozalo V, Quiros Y, et al. Impaired Tubular Reabsorption Is the Main Mechanism Explaining Increases in Urinary NGAL Excretion Following Acute Kidney Injury in Rats [J]. *Toxicol Sci*, 2020, 175(1): 75-86.
- [40] Li A, Yi B, Liu Y, et al. Urinary NGAL and RBP Are Biomarkers of Normoalbuminuric Renal Insufficiency in Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 5063089.
- [41] Johnson NH, Keane RW, de Rivero Vaccari JP. Renal and Inflammatory Proteins as Biomarkers of Diabetic Kidney Disease and Lupus Nephritis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5631099.
- [42] Norvik JV, Harskamp LR, Nair V, et al. Urinary excretion of epidermal growth factor and rapid loss of kidney function [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(10): 1882-1892.
- [43] Wu L, Li XQ, Chang DY, et al. Associations of urinary epidermal growth factor and monocyte chemoattractant protein-1 with kidney involvement in patients with diabetic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(2): 291-297.
- [44] Al-Lamki RS, Mayadas TN. TNF receptors: signaling pathways and contribution to renal dysfunction [J]. *Kidney Int*, 2015, 87(2): 281-296.
- [45] Gohda T, Kamei N, Kubota M, et al. Fractional excretion of tumor necrosis factor receptor 1 and 2 in patients with type 2 diabetes and normal renal function [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(3): 382-389.
- [46] Wajjer S W, Sen T, Arnott C, et al. Association between TNF Receptors and KIM-1 with Kidney Outcomes in Early-Stage Diabetic Kidney Disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(2): 251-259.
- [47] Gohda T, Niewczas MA, Ficociello LH, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(3): 516-524.
- [48] Pavkov ME, Nelson RC, Knowler WC, et al. Elevation of circulating TNF receptors 1 and 2 increases the risk of end-stage renal disease in American Indians with type 2 diabetes [J]. *Kidney Int*, 2015, 87(4): 812-819.
- [49] Barr ELM, Barzi F, Hughes JT, et al. High Baseline Levels of Tumor Necrosis Factor Receptor 1 Are Associated With Progression of Kidney Disease in Indigenous Australians With Diabetes: The eGFR Follow-up Study [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(4): 739-747.
- [50] Niewczas MA, Gohda T, Skupien J, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(3): 507-515.
- [51] Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101 (Pt B): 107598.
- [52] Chang TT, Chen JW. The Role of Chemokines and Chemokine Receptors in Diabetic Nephropathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3172.
- [53] Scurt FG, Menne J, Brandt S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 predicts the development of diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2022, 38(2): e3497.
- [54] Banba N, Nakamura T, Matsumura M, et al. Possible relationship of monocyte chemoattractant protein-1 with diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2000, 58(2): 684-690.
- [55] Wada T, Furuichi K, Sakai N, et al. Up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2000, 58(4): 1492-1499.
- [56] Tam FW, Riser BL, Meeran K, et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and connective tissue growth factor (CCN2) as prognostic markers for progression of diabetic nephropathy [J]. *Cytokine*, 2009, 47(1): 37-42.
- [57] Puthumana J, Hall IE, Reese PP, et al. YKL-40 Associates with Renal Recovery in Deceased Donor Kidney Transplantation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(2): 661-670.
- [58] Luo W, Zhang L, Sheng L, et al. Increased levels of YKL-40 in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2021, 13(1): 6.
- [59] Gutiérrez OM, Shlipak MG, Katz R, et al. Associations of Plasma Biomarkers of Inflammation, Fibrosis, and Kidney Tubular Injury With Progression of Diabetic Kidney Disease: A Cohort Study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 79(6): 849-857, e1.
- [60] Ebert N, Shlipak MG. Cystatin C is ready for clinical use [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2020, 29(6): 591-598.
- [61] Wang N, Lu Z, Zhang W, et al. Serum Cystatin C Trajectory Is a Marker Associated With Diabetic Kidney Disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 824279.
- [62] Vijay S, Hamide A, Senthilkumar GP, et al. Utility of urinary biomarkers as a diagnostic tool for early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(5): 649-652.
- [63] Yeung SMH, Bakker SJL, Laverman GD, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Adverse Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes: a Bitter-Sweet Symphony [J]. *Curr Diab Rep*, 2020, 20(10): 50.
- [64] Titan SM, Zatz R, Gracioli FG, et al. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(2): 241-247.
- [65] Agarwal R, Duffin KL, Laska DA, et al. A prospective study of multiple protein biomarkers to predict progression in diabetic chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(12): 2293-2302.
- [66] Lee JE, Gohda T, Walker WH, et al. Risk of ESRD and all cause mortality in type 2 diabetes according to circulating levels of FGF-23 and TNFR1 [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58007.
- [67] Suassuna PGA, de Paula RB, Sanders-Pinheiro H, et al. Fibroblast growth factor 21 in chronic kidney disease [J]. *J Nephrol*, 2019, 32(3): 365-377.
- [68] Jian WX, Peng WH, Jin J, et al. Association between serum fibroblast growth factor 21 and diabetic nephropathy [J]. *Metabolism*, 2012, 61(6): 853-859.
- [69] Lee CH, Hui EY, Woo YC, et al. Circulating fibroblast growth factor 21 levels predict progressive kidney disease in subjects with type 2 diabetes and normoalbuminuria [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): 1368-1375.
- [70] Tanabe K, Sato Y, Wada J. Endogenous Antiangiogenic Factors in Chronic Kidney Disease: Potential Biomarkers of Progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 1859.
- [71] He X, Cheng R, Park K, et al. Pigment epithelium-derived factor, a non-inhibitory serine protease inhibitor, is renoprotective by inhibiting the Wnt pathway [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(3): 642-657.
- [72] Schmidt IM, Colona MR, Kestenbaum BR, et al. Cadherin-11, Sparc-related modular calcium binding protein-2, and Pigment epithelium-derived factor are promising non-invasive biomarkers of kidney fibrosis [J]. *Kidney Int*, 2021, 100(3): 672-683.
- [73] Chen H, Zheng Z, Li R, et al. Urinary pigment epithelium-derived factor as a marker of diabetic nephropathy [J]. *Am J Nephrol*, 2010, 32(1): 47-56.
- [74] Slováková J, Sikora M, Arslan FN, et al. Tension-dependent stabilization of E-cadherin limits cell-cell contact expansion in zebrafish germ-layer progenitor cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(8): e2122030119.
- [75] Terada N, Karim MR, Izawa T, et al. Immunolocalization of  $\beta$ -catenin, E-cadherin and N-cadherin in neonate and adult rat kidney [J]. *J Vet Med Sci*, 2017, 79(11): 1785-1790.
- [76] Ali H, Abu-Farha M, Hammad MM, et al. Potential Role of N-Cadherin in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Nephropathy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 882700.
- [77] Koziolok M, Mueller GA, Dihazi GH, et al. Urine E-cadherin: A Marker for Early Detection of Kidney Injury in Diabetic Patients [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 639.
- [78] Pruijm M, Mendichovszky IA, Liss P, et al. Renal blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging to measure renal tissue oxygenation: a statement paper and systematic review [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33 (suppl 2): ii22-ii28.
- [79] Chang D, Wang YC, Xu TT, et al. Noninvasive Identification of Renal Hypoxia in Experimental Myocardial Infarctions of Different Sizes by Using BOLD MR Imaging in a Mouse Model [J]. *Radiology*, 2018, 286(1): 129-139.
- [80] Feng YZ, Ye YJ, Cheng ZY, et al. Non-invasive assessment of early stage diabetic nephropathy by DTI and BOLD MRI [J]. *Br J Radiol*, 2020, 93(1105): 20190562.
- [81] Ge XY, Lan ZK, Lan QQ, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound-based multimodal radiomics modeling for fibrosis detection in chronic kidney disease [J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(4): 2386-2398.
- [82] Garofolo M, Napoli V, Lucchesi D, et al. Type 2 diabetes albuminuric and non-albuminuric phenotypes have different morphological and functional ultrasound features of diabetic kidney disease [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, 39(1): e3585.

(收稿日期: 2023-05-04)

(本文编辑: 李昊阳)