

尿肾小管标志物与糖尿病肾病的临床研究进展

杨亚兰, 何凯颖, 王俭勤

兰州大学第二医院肾病科, 甘肃 兰州 730030

摘要: 糖尿病肾病(DN)是1型和2型糖尿病主要的微血管并发症, DN是终末期肾病的最常见原因,也是糖尿病发病率和死亡率上升的主要原因。肾小球滤过屏障与糖尿病肾病关系密切,但随着研究的进展,近来发现,肾功能下降的速度与肾小管损伤程度和肾小管间质纤维化程度相关性更明显。过去,微量白蛋白尿被认为是肾小球损伤的早期生物标志物,不过,越来越多的证据质疑其对DN的预测价值,并发现近端小管是DN发展中的重要环节,并且提出“糖尿病性肾小管病”的概念,因此一些肾小管损伤标志物在DN的早期阶段可能比微量白蛋白尿更敏感,本文综述与DN相关肾小管损伤新的重要尿标记物的临床研究进展。

关键词: 糖尿病肾病; 微量白蛋白尿; 近端肾小管; 尿肾小管生物标志物

中图分类号: R 587.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)12-1705-05

糖尿病肾病(DN)是终末期肾病(ESRD)的首要原因,主要以透析或移植的方式进行肾脏替代治疗,因此早期准确识别DN对于改善患者的临床预后至关重要。DN是一种涉及不同致病分子及组织病理学结果的多因素疾病,肾小球滤过功能障碍通常被认为是DN进展的主要因素,而与其相关的微量白蛋白尿是早期预测DN发展的非侵入性标志物,也是心血管疾病的独立危险因素。近来相关学者指出微量白蛋白尿发现早期DN的效用并不明确,其缺乏早期检测DN发展的敏感性和特异性。相关研究表明正常蛋白尿的糖尿病患者也存在肾功能不全^[1],因此需要寻找早期预测DN进展的新风险标志物。DN除了肾小球病理改变之外,也存在肾小管间质区的改变:肾小管基底膜扩张,肾小管萎缩,间质纤维化及动脉硬化,因此,肾小管间质损害也是DN发生和进展的重要因素之一。据相关文献报道,肾功能下降的速度与肾小管损伤程度和肾小管间质纤维化程度相关性更明显,且肾小管病变发生在DN的早期,与肾小球通透性改变无关,故肾小管损伤标志物早期预测DN较微量白蛋白尿更有价值^[2]。最新研究表明抑制近端小管(PT)葡萄糖转运[通过钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)]与糖尿病患者肾脏保护相关,使用选择性SGLT2抑制剂,显著延缓DN的发展,并降低了2型糖尿病患者临床相关肾脏事件的风险^[3-4],与DN肾损伤相关的新型管状生物标志物可以改善DN风险分层和预测。新型尿肾小管生物标志物包括嗜中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL), α -1-微球蛋白(α -1MG), β -2-微球蛋白(β -2MG),肾损伤分子1(KIM-1),N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG),肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP),胱抑素-C(CysC),骨膜素(Periostin)以及megalin和cubilin等,本文旨在总结与DN相关尿肾小管损伤生物标志物的临床研究进展^[5]。

1 NGAL

NGAL也称为致癌基因24p3,是一种分子质量为24 000

的分泌糖蛋白,也是活动性肾脏损伤的主要生物标志物。尿中浓度主要表达于远端肾单位,肾损伤时NGAL增多,其尿中浓度升高可能在血清肌酐(SCr)升高之前提示急性肾损伤(AKI)^[6]。此外,尿NGAL(uNGAL)也可能是代表IgA肾病和狼疮性肾炎患者慢性肾损伤程度的早期生物标志物,但尿路感染也可能增加^[7-8]。AKI到慢性肾脏病(CKD)转换的动物模型已经将NGAL鉴定为最上调的基因之一,从而暗示了其作为慢性肾脏损伤潜在生物标志物的价值。uNGAL排泄量与SCr水平密切相关,与肾小球滤过率(GFR)呈负相关,表明uNGAL可能是比SCr更好的GFR预测因子。相关实验证实与非糖尿病对照组相比,早期2型糖尿病肾病患者uNGAL升高,并与尿白蛋白肌酐比值(UACR)水平呈正相关,与估算肾小球滤过率(eGFR)水平呈负相关^[9],提示uNGAL可能是早期检测DN的互补标记。一项前瞻性临床试验发现大量白蛋白尿的2型糖尿病患者中uNGAL显著升高,而在正常白蛋白尿的2型糖尿病患者中最低,提示uNGAL可预测DN的进展,此外uNGAL与白蛋白尿水平呈正相关,提示其与肾脏受累的严重程度相关,因此,uNGAL可以作为临床糖尿病肾病分层不同阶段的标记^[10],糖尿病肾病患者uNGAL升高或许与ESRD疾病的进展过程有关,表明uNGAL可能是早期发现和监测糖尿病肾损害的生物标志物。然而,调整其他已知的疾病进展参数后,发现白蛋白尿与其相关性并不紧密。因此,需要更多的研究来证实uNGAL作为DN标志物的临床效用^[11]。

2 KIM-1

KIM-1是肾脏近曲小管上皮细胞一种跨膜糖蛋白,属于免疫球蛋白基因超家族,是公认的AKI敏感生物标志物。KIM-1的表达增加和合成增强主要发生在具有炎症和纤维化改变的肾小管-间质区域中,主要见于间质巨噬细胞和纤维化前病变区域。肾小管细胞表现出KIM-1阳性去分化的表型,

提示 KIM-1 在肾小管慢性纤维化中的作用^[12]。KIM-1 在 CKD 中的去分化肾小管上皮细胞中表达,与 AKI 中所见相似,这也表明 KIM-1 在慢性肾病的肾小管纤维化中的作用。因此, KIM-1 也可以被看作是慢性纤维化疾病进展的生物标志。据报道与 CKD 状态下的蛋白尿患者相比,大量蛋白尿 DN 患者尿 KIM-1 (uKIM-1) 排泄增加,可能与进展为肾功能衰竭的风险相关^[13]。因此,该生物标志物是包括 DN 在内的慢性肾病无创监测的良好生物标志物。正常白蛋白尿和微量白蛋白尿的 2 型糖尿病患者, uKIM-1 和 uNGAL 均增加,这表明即使在 DN 早期阶段也可能发生肾小管损伤。一项长达 6 年的关于 1 573 例 1 型糖尿病患者的前瞻性研究发现, KIM-1 与 eGFR 的下降存在因果关联,表明其可作为 1 型糖尿病进展为 DN 的预测指标^[14]。但是,证明 KIM-1 是监测 DN 进展可靠指标并不明确^[15],未来研究需要长期监测 KIM-1 和白蛋白尿的独立预后影响。

3 L-FABP

L-FABP 是肾脏近端小管表达的分子质量为 14 000 细胞内载体蛋白,也在肝脏内表达。肾脏活检标本的免疫组织化学染色显示尿 L-FABP (u-LFABP) 排泄与肾小管损伤相关。许多疾病进展研究表明 u-LFABP 与肾小管损伤相关,在 CKD 中,包括微小病变型肾病综合征,狼疮性肾炎和 DN 中其排泄增加,表明其或许与 CKD 进展相关,因此, u-LFABP 可能作为肾小管-间质损伤的有用标记。此外,在人类近端小管中表达的 L-FABP 参与细胞内游离脂肪酸代谢,并对肾小管-间质损伤的进展发挥抗氧化作用^[16]。血清中的 L-FABP 水平不影响 u-LFABP 排泄,这表明 u-LFABP 主要来源于肾小管细胞。然而,即使在没有肾损伤的情况下,高血压或糖尿病患者中 u-LFABP 仍增加。因 L-FABP 不在大脑中表达,而在近端肾小管中表达,所以在预测中风的情况下增加的 u-LFABP 可能代表肾小管损伤,在一项关于 2 329 例糖尿病患者的前瞻性研究中发现 u-LFABP 是关于中风与死亡的独立预测因子,还可以预测 eGFR 和醛固酮排泄 (AER),这一发现表明 u-LFABP 与 eGFR 或 AER 都是卒中预测指标,并优于传统危险因素^[17]。在一项针对 618 名无肾病的 2 型糖尿病患者长达 12 年的随访研究中, Araki 等^[18]报道 u-LFABP 水平升高的患者可发展为肾功能不全。此外,在 DN 患者中,调整蛋白尿参数时, u-LFABP 与肾功能下降之间并没有独立的相关性。因此,关于 u-LFABP 作为一种可靠的临床生物标志物用于监测 DN 的进展效用有待进一步评估。

4 NAG

NAG 主要存在于近端小管的溶酶体中,其分子量为 130 000,因分子量较大故而血浆 NAG 不能通过肾小球过滤,尿液中 NAG 完全由损伤的近端肾小管细胞分泌而来,是肾小管损伤的有效标志物。与非糖尿病对照组相比,糖尿病患者的尿 NAG (uNAG) 活性升高,并且与血清 Cys C、SCr、尿白蛋白排泄率 (UAE) 和 UACR 呈显著正相关,此外,2 型糖尿病患者的 uNAG 排泄水平较健康对照组增加 9 倍,而这些患者中的

白蛋白尿水平及 eGFR 与对照组数值无统计学差异,这表明 uNAG 作为 DN 的敏感标志物较传统标志物价值更高^[19-20]。相关研究表明,2 型糖尿病患者的 uNAG 排泄显著高于健康对照组, uNAG 活性在健康对照组中处于正常范围内,在正常白蛋白尿 2 型糖尿病患者组中显著高于参考上限,表明其在肾小管损伤方面尤其是在微量蛋白尿患者中预测评估的重要性^[21]。因此,在观察到微量白蛋白尿之前存在 uNAG 值升高,提示肾小管损伤,可以作为肾脏中最敏感的标志物来早期监测 DN 的发生与进展。最近实验表明, uNAG 与 UACR 呈中度正相关 ($r = 0.458$): 311 例受试者中, 88% 微量蛋白尿 2 型糖尿病患者的 uNAG 排泄增加, uNAG 的排泄随着糖尿病持续时间的增加而逐渐增加,并且出现在 eGFR 降低及血 SCr 上升之前,因此, uNAG 是一种潜在早期肾小管损伤标志物^[22]。此外,相关研究表明, uNAG 与 2 型糖尿病的血管并发症相关,不仅与肾病,也与视网膜病及神经病变及大血管并发症相关^[23-24]。一项关于 343 名 2 型糖尿病患者的临床研究表明, uNAG 与颈动脉中层内膜厚度呈显著正相关,因炎症和氧化应激引起肾小管损伤使得 uNAG 升高,因此, uNAG 的升高可能反映了由动脉粥样硬化和随后因缺血性损伤引起的间质改变的严重程度,故其可以早期预测动脉粥样硬化,但需要进一步的前瞻性实验来研究肾小管损伤和全身动脉粥样硬化之间的因果关系及发生机制^[25]。

5 血浆滤过蛋白:视黄醇结合蛋白 (RBP) 和 α -1MG、 β -2MG

RBP 是一种小分子量蛋白 (21 400), RBP 通过肾小球自由过滤,几乎完全被近端肾小管重吸收。在血浆中, RBP 还与甲状腺素运载蛋白形成复合物避免被肾脏过滤,并将视黄醇从肝脏运输到外周组织。研究表明与健康对照组相比, 2 型糖尿病患者尿 RBP 排泄增加^[26],并与 UAE、SCr、eGFR 和 UACR 相关,表明其作为早期生物标志物潜在的临床价值^[27-28],此外还与糖尿病病程和糖化血红蛋白水平密切相关。2 型糖尿病患者的尿 RBP 水平高于糖耐量正常患者,且与空腹血糖、甘油三酯、血压、eGFR 和 UACR 正相关^[29]。尿 RBP 还可作为生物标志物用于预测糖尿病大血管和微血管并发症^[30]。一项关于微量白蛋白尿糖尿病患者的临床研究显示, 90.9% 患者尿 RBP 水平升高,这提示尿 RBP 升高可能是早期糖尿病患者肾损伤的标志,也提示近端肾小管功能障碍可能独立于肾小球障碍而发生^[31]。同样, α -1MG 也是一种小分子量蛋白 (31 000),通常由肾小球膜过滤被近端小管重吸收。与健康对照组相比,糖尿病患者尿 α -1MG 水平显著升高,并与 UAE、UACR、SCr 及 eGFR 相关,表明尿 α -1MG 可能是早期检测 DN 的互补标记物。它还与糖基化终产物、糖尿病病程、糖化血红蛋白相关。尿 α -1MG 也与糖尿病严重程度有关,表明它也是 2 型糖尿病受试者肾损害程度的良好标志物。在一项研究中, 27.9% 2 型糖尿病患者中的尿 α -1MG 升高,尿 α -1MG 可能早于白蛋白尿发生,可作为早期 DN 的标志物^[29]。 β -2MG 是主要组织相容性复合体 I 类分子的 β 链,分子量仅为 11 800,通过肾小球膜过滤,几乎完全由肾近端小管重吸收与代谢,尿 β -2MG 增加提示肾小管功能障碍,尿 β -2MG 是肾小管损伤的敏

感、可靠的标志物。此外,2 型糖尿病尿 β -2MG 排泄也与大血管病变相关^[25]。与非糖尿病肾损伤患者相比,糖尿病肾损伤患者的尿 β -2MG 初始水平升高,并随着肾功能障碍加重,尿 β -2MG 水平逐渐升高^[30],2 型糖尿病肾活检证实的 DN 患者中, β -2MG 的尿排泄与肾小管间质损伤程度能够可靠地识别 DN,证明了 β -2MG 作为早期肾小管功能障碍标记物的有用性^[32-33]。

6 CysC

CysC 是一种分子量约 13 400 的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,由体内有核细胞产生,有肾小球自由过滤,并被近端小管重吸收和分解代谢,因此肾小管损伤可导致尿 CysC 重吸收减少而含量增加。一项前瞻性研究发现,尿 CysC 可预测 2 型糖尿病肾病的进展^[34]。与非快速肾脏进展组相比,快速肾脏进展组的 2 型糖尿病患者尿 CysC 水平显著升高^[35]。另一项临床实验表明,与没有肾病的患者相比,早期 2 型糖尿病肾病患者的尿 CysC 水平增加,尿 CysC 水平也与 UACR 水平呈正相关^[36],因此 CysC 是 2 型糖尿病中 CKD 进展的独立预测因子。

7 骨膜素

骨膜素是一种分子量约 90 000 分泌型母细胞蛋白,在骨骼和牙齿组织中高水平表达。与其他此类蛋白相似,在发育过程中高度表达,但在成熟组织中的表达受限,并且在损伤及伤口愈合过程中显著上调^[37]。骨膜素与几种疾病的病理生理进展密切相关,如在心脏中:成纤维细胞产生的骨膜素对于心肌梗死后短期产生胶原纤维和心脏愈合至关重要^[38-39]。关于特发性肺纤维化或哮喘患者的研究表明骨膜素是肺疾病的重要介质和预后因素^[40],此外在肾细胞癌的活检中也检测到骨膜素表达水平增高,并且与肿瘤侵袭性增加和预后不良相关^[41]。近来相关研究证实骨膜素参与人类 CKD 的发展,骨膜素主要表达于肾脏纤维化的肾小管间质区,肾脏组织病理学提示其主要通过转化生长因子- β 的应答参与肾病的发病机制,并阻断骨膜蛋白表达以避免肾损伤^[42-43]。尿骨膜素水平通常与肾小管损伤、常染色体显性多囊性肾病以及慢性移植肾病相关。CKD 大鼠和 DN 小鼠的实验观察到 DN 小鼠的肾脏表达的骨膜素及尿骨膜素水平均增加^[44-45]。相关临床实验表明与正常对照组相比,正常蛋白尿,微量白蛋白尿和大量白蛋白尿 2 型糖尿病肾病患者的尿中骨膜素水平显著升高,并与 SCr、UAE 和 UACR 水平密切相关。因此,测量尿骨膜素水平可能为 DN 患者提供早期诊断及干预措施。但骨膜素水平升高的致病机制及其在 DN 早期诊断中的作用并不明确,需要进一步相关前瞻性大样本临床试验证实其预测价值^[46-47]。

8 megalin-cubilin

相关研究表明,过滤的白蛋白也被 megalin-cubilin 受体介导的胞吞作用重吸收,白蛋白和几种肾小管标志物之间的受体介导的转运竞争促使在白蛋白尿存在的情况下仍然存在其他尿生物标志物^[48]。白蛋白在近端小管重吸收的中心机制

是网格蛋白包被囊泡受体介导的内吞作用。此过程涉及两个顶端膜受体, megalin 和 cubilin, 在刷状缘和胞质囊泡中表达,具有高亲和力,是属于低密度脂蛋白受体家族的质量约 600 000 的跨膜蛋白,也称为内因子钴胺素受体。相关实验表明大多数通过肾小球滤过的蛋白质已被鉴定为 megalin、cubilin 或两者的配体。白蛋白结合 megalin 和 cubilin, cubilin 是近端肾小管上皮细胞摄取白蛋白所必需的,而 megalin 则驱动 cubilin-albumin 复合物的内吞作用。尿 megalin 排泄与 DN 发病机制相关^[49-50]。据相关文献报道, megalin 可能是防治与肥胖、代谢综合征相关 CKD 的新药物靶点^[51]。有研究表明,微量白蛋白尿的 1 型糖尿病肾病患者的尿 megalin 和 cubilin 排泄水平显著升高。Ogasawara 等^[28]证实在 2 型糖尿病患者尿 megalin 增加与 DN 的严重程度相关。在这项研究中,正常白蛋白尿患者的尿 megalin 水平显著高于正常对照人群,这意味着尿 megalin 测定可能早期诊断或预测 DN 的发展。但需要更大规模的前瞻性队列研究来证实 megalinuria 或 cubilinuria 作为早期 DN 的预测指标。

9 与 DN 相关的其他新型生物标志物

足细胞(Podocytes)是参与肾小球滤过屏障的主要成分,而 2 型糖尿病患者的尿足细胞检测提示足细胞损伤。Nakamura 等^[52]研究示,尿足细胞可能是 DN 发生和进展的有用标志物,其在微量白蛋白尿患者和 2 型糖尿病患者中分别发现了 53% 和 80% 的足细胞。相关研究表明,足细胞损伤, nephrin 和血管内皮生长因子与近端小管功能障碍相关。尿足细胞与上述生物标志物一起被证明是 DN 早期诊断的可靠组合^[53]。然而,由于足细胞培养技术受限及成本高昂,用于监测 DN 发生发展的研究较少^[54]。迄今为止,尿沉渣中检测量化的信使 RNA(mRNA)是早期 DN 诊断和监测其活动与进展的可靠方式。在早期 DN 中,近端肾小管功能障碍可能先于肾小球损伤^[55]。Nephrin 是免疫球蛋白超家族的跨膜蛋白,是位于足细胞足突之间的裂空隔膜的重要组成部分,其改变与裂空隔膜尺寸选择性限制相关。1 型和 2 型糖尿病患者尿 nephrin 增加,这或许表明尿 nephrin 可以先于微量白蛋白尿发生^[28]。此外相关研究指出, nephrin、podocin、 α -actinin-4、CD2AP、ADAM10、GLEPP-1 和 NF- κ B 的 mRNA 与尿足细胞损伤以及近端肾小管功能障碍相关。最近关于 2 型糖尿病患者的一项研究显示,尿中足细胞标记物(如 synaptopodin, nephrin 和 podocin)水平升高是一项关于观察早期足细胞损伤的实验结果^[56]。研究表明足细胞相关基因与近端肾小管功能障碍相关。总之,在 2 型糖尿病患者中,足细胞相关分子的尿 mRNA 水平,足细胞损伤的生物标志物和近端肾小管功能障碍之间存在关联。GLEPP-1、ADAM 10 和 NF- κ B 被认为是可用于诊断早期 DN 的有效生物标志物^[57]。

9 结 语

糖尿病患者肾小管损伤的相关生物标志物可以预测 DN 的发生及进展,有些可能会发生在微量白蛋白尿之前,因此,肾小管损伤是糖尿病早期阶段有效的预测指标。但多数研究

都存在样本量较小,仅为横断面或短期前瞻性研究,技术不成熟及成本较高的局限性,尽管如此,尿肾小管损伤生物标志物是一种敏感、无创、临床可运用的方法。因获取尿标本较易,所以比其他生物标志物更具吸引力,适合进一步研究指导临床工作。

参考文献

- [1] Parving HH, Chaturvedi N, Viberti G, et al. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25 (2) : 406 - 407.
- [2] Russo LM, Sandoval RM, Campos SB, et al. Impaired tubular uptake explains albuminuria in early diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20 (3) : 489 - 494.
- [3] Lee SY, Choi ME. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy: beyond albuminuria [J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30 (7) : 1063 - 1075.
- [4] Dickson LE, Wagner MC, Sandoval RM, et al. The proximal tubule and albuminuria: really [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25 (3) : 443 - 453.
- [5] Zeni L, Norden AGW, Cancarini G, et al. A more tubulocentric view of diabetic kidney disease [J]. *J Nephrol*, 2017, 30 (6) : 701 - 717.
- [6] Waring WS, Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2011, 49 (8) : 720 - 728.
- [7] Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2011, 23 (2) : 194 - 200.
- [8] Nielsen SE, Andersen S, Zdunek D, et al. Tubular markers do not predict the decline in glomerular filtration rate in type 1 diabetic patients with overt nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2011, 79 (10) : 1113 - 1118.
- [9] 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.
- [10] Kaul A, Behera MR, Rai MK, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: as a predictor of early diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus [J]. *Indian J Nephrol*, 2018, 28 (1) : 53 - 60.
- [11] Bhavsar NA, Kottgen A, Coresh J, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule 1 (KIM-1) as predictors of incident CKD stage 3: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60 (2) : 233 - 240.
- [12] Tramonti G, Kanwar YS. Review and discussion of tubular biomarkers in the diagnosis and management of diabetic nephropathy [J]. *Endocrine*, 2013, 43 (3) : 494 - 503.
- [13] Zhao X, Zhang Y, Li L, et al. Glomerular expression of kidney injury molecule-1 and podocytopenia in diabetic glomerulopathy [J]. *Am J Nephrol*, 2011, 34 (3) : 268 - 280.
- [14] El-Ashmawy NE, El-Zamarany EA, Khedr NF, et al. Kidney injury molecule-1 (Kim-1) : an early biomarker for nephropathy in type II diabetic patients [J]. *Int J Diabetes Dev C*, 2015, 35 (3) : 431 - 438.
- [15] Panduru NM, Sandholm N, Forsblom C, et al. Kidney injury molecule-1 and the loss of kidney function in diabetic nephropathy: a likely causal link in patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (6) : 1130 - 1137.
- [16] Kanaguchi Y, Suzuki Y, Osaki K, et al. Protective effects of L-type fatty acid-binding protein (L-FABP) in proximal tubular cells against glomerular injury in anti-GBM antibody-mediated glomerulonephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26 (11) : 3465 - 3473.
- [17] Panduru NM, Forsblom C, Saraheimo M, et al. Urinary liver-type fatty acid binding protein is an independent predictor of stroke and mortality in individuals with type 1 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2017, 60 (9) : 1782 - 1790.
- [18] 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.
- [19] Kim SR, Lee YH, Lee SG, et al. Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase, an early marker of diabetic kidney disease, might reflect glucose excursion in patients with type 2 diabetes [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (27) : e4114.
- [20] Uwaezuoke SN. The role of novel biomarkers in predicting diabetic nephropathy: a review [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2017, 10 : 221 - 231.
- [21] Patel DN, Kalia K. Efficacy of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase to evaluate early renal tubular damage as a consequence of type 2 diabetes mellitus: a cross - sectional study [J]. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2015, 35 (Supplement3) : 449 - 457.
- [22] Gluhovschi C, Gluhovschi G, Petrica L, et al. Urinary biomarkers in the assessment of early diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016 : 4626125.
- [23] Kim D, Kim KJ, Huh JH, et al. The ratio of glycosylated albumin to glycosylated haemoglobin correlates with insulin secretory function [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77 (5) : 679 - 683.
- [24] Suh S, Kim JH. Glycemic variability: How do we measure it and why is it important [J]. *Diabetes Metab J*, 2015, 39 (4) : 273 - 282.
- [25] Kim SR, Lee YH, Lee SG, et al. The renal tubular damage marker urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase may be more closely associated with early detection of atherosclerosis than the glomerular damage marker albuminuria in patients with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16 (1) : 16.
- [26] Zahra N, Javad MA, Aboalfazl N. Detection of early stage renal disease by elevation of certain low molecular Weight proteins in urine of diabetes patients [J]. *Int J Biol Sci Appl*, 2014, 1 (1) : 15 - 18.
- [27] Brott DA, Furlong ST, Adler SH, et al. Characterization of renal biomarkers for use in clinical trials: effect of preanalytical processing and qualification using samples from subjects with diabetes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9 : 3191 - 3198.
- [28] 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.
- [29] Petrica L, Vlad A, Gluhovschi G, et al. Glycosylated peptides are associated with proximal tubule dysfunction in type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8 (2) : 2516 - 2525.

- [30] Rao X, Wan M, Qiu C, et al. Role of cystatin C in renal damage and the optimum cut-off point of renal damage among patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(3): 887–892.
- [31] Wu J, Shao X, Lu K, et al. Urinary RBP and NGAL levels are associated with nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(2): 594–602.
- [32] Fiseha T, Tamir Z. Urinary markers of tubular injury in early diabetic nephropathy [J]. *Int J Nephrol*, 2016, 2016: 4647685.
- [33] Saif A, Soliman N. Urinary α 1-microglobulin and albumin excretion in children and adolescents with type 1 diabetes [J]. *J Diabetes*, 2017, 9(1): 61–64.
- [34] 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.
- [35] Satirapoj B, Aramsaowapak K, Tangwonglert T, et al. Novel tubular biomarkers predict renal progression in type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016(4): 3102962.
- [36] 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.
- [37] Prakoura N, Chatziantoniou C. Matricellular proteins and organ fibrosis [J]. *Current Pathobiology Reports*, 2017, 5(2): 111–121.
- [38] Oka T, Xu J, Kaiser RA, et al. Genetic manipulation of periostin expression reveals a role in cardiac hypertrophy and ventricular remodeling [J]. *Circ Res*, 2007, 101(3): 313–321.
- [39] Shimazaki M, Nakamura K, Kii I, et al. Periostin is essential for cardiac healing after acute myocardial infarction [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(2): 295–303.
- [40] Uchida M, Shiraishi H, Ohta S, et al. Periostin, a matricellular protein, plays a role in the induction of chemokines in pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 46(5): 677–686.
- [41] Bakhtyar N, Wong N, Kapoor A, et al. Clear cell renal cell carcinoma induces fibroblast-mediated production of stromal periostin [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(16): 3537–3546.
- [42] Hwang JH, Yang SH, Kim YC, et al. Experimental inhibition of periostin attenuates kidney fibrosis [J]. *Am J Nephrol*, 2017, 46(6): 501–517.
- [43] Mael-Ainin M, Abed A, Conway SJ, et al. Inhibition of periostin expression protects against the development of renal inflammation and fibrosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(8): 1724–1736.
- [44] Prakoura N, Chatziantoniou C. Periostin and discoidin domain receptor 1: new biomarkers or targets for therapy of renal disease [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4: 52.
- [45] Prakoura N, Chatziantoniou C. Periostin in kidney diseases [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(23): 4315–4320.
- [46] Satirapoj B, Wittoon R, Ruangkanasetr P, et al. Urine periostin as a biomarker of renal injury in chronic allograft nephropathy [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(1): 135–140.
- [47] 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.
- [48] De S, Kuwahara S, Saito A. The endocytic receptor megalin and its associated proteins in proximal tubule epithelial cells [J]. *Membranes (Basel)*, 2014, 4(3): 333–355.
- [49] Amsellem S, Gburek J, Hamard G, et al. Cubilin is essential for albumin reabsorption in the renal proximal tubule [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(11): 1859–1867.
- [50] De S, Kuwahara S, Hosojima M, et al. Exocytosis-mediated urinary full-length megalin excretion is linked with the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2017, 66(5): 1391–1404.
- [51] Kuwahara S, Hosojima M, Kaneko R, et al. Megalin-mediated tubuloglomerular alterations in high-fat diet-induced kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(7): 1996–2008.
- [52] Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, et al. Urinary excretion of podocytes in patients with diabetic nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(9): 1379–1383.
- [53] Petrica L, Vlad M, Vlad A, et al. Podocyturia parallels proximal tubule dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients independently of albuminuria and renal function decline: A cross-sectional study [J]. *J Diabetes Complicat*, 2017, 31(9): 1444–1450.
- [54] 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.
- [55] Petrica L, Vlad A, Petrica M, et al. Pioglitazone delays proximal tubule dysfunction and improves cerebral vessel endothelial dysfunction in normoalbuminuric people with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94(1): 22–32.
- [56] Lioudaki E, Stylianou KG, Petrakis I, et al. Increased urinary excretion of podocyte markers in normoalbuminuric patients with diabetes [J]. *Nephron*, 2015, 131(1): 34–42.
- [57] Petrica L, Ursoniu S, Gadalean F, et al. Urinary podocyte-associated mRNA levels correlate with proximal tubule dysfunction in early diabetic nephropathy of type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 9: 31.

收稿日期: 2018-07-06 修回日期: 2018-08-03 编辑: 石嘉莹