

糖尿病肾病早期诊断生物标志物的研究进展

蔺胜男^{1,2}, 周晓君^{1*}

¹山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)内分泌与代谢病科, 山东 济南

²山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生部, 山东 济南

收稿日期: 2025年8月29日; 录用日期: 2025年9月23日; 发布日期: 2025年9月30日

摘要

糖尿病肾病是糖尿病最常见的微血管并发症之一。目前已成为终末期肾脏病的首要病因, 其在全球范围内的发病率及死亡率持续攀升, 已构成重大公共卫生挑战。当前糖尿病肾病的诊断主要依据蛋白尿和微量白蛋白尿, 然而这些指标缺乏足够的敏感性与特异性。肾穿刺活检虽为诊断金标准, 但因具有出血、肾周血肿、动静脉瘘、感染和误伤周围脏器等一系列风险, 在临床应用中受到限制。因此, 开发无创、高特异性且适用于早期诊断的生物标志物及靶点已成为当前研究的重点。近年来, 基于DN不同发病环节的生物标志物研究已取得一定进展, 然而更多基于系统生物学方法的研究结果还有待进一步临床验证。

关键词

糖尿病肾病, 慢性肾脏疾病, 生物标志物, 早期诊断

Research Advances on Biomarkers for Early Diagnosis of Diabetic Nephropathy

Shengnan Lin^{1,2}, Xiaojun Zhou^{1*}

¹Department of Endocrinology and Metabology, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University & Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan Shandong

²Graduate Department, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan Shandong

Received: August 29, 2025; accepted: September 23, 2025; published: September 30, 2025

Abstract

Diabetic nephropathy (DN) is one of the most common microvascular complications of diabetes mellitus and has become the leading cause of end-stage renal disease worldwide. Its continuously

*通讯作者。

rising global incidence and mortality rates pose a major public health challenge. Current diagnosis of DN primarily relies on proteinuria and microalbuminuria; however, these indicators lack sufficient sensitivity and specificity. Although renal biopsy remains the gold standard for diagnosis, its clinical application is limited due to its invasive nature and associated risks such as bleeding, perirenal hematoma, arteriovenous fistula, infection, and potential damage to adjacent organs. Consequently, the development of non-invasive, highly specific biomarkers and targets suitable for early diagnosis has become a key focus of current research. In recent years, studies on biomarkers involved in various pathological processes of DN have made significant progress, yet further clinical validation is still needed for many findings derived from systems biology approaches.

Keywords

Diabetic Nephropathy, Chronic Kidney Disease (CKD), Biomarkers, Early Diagnosis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病(Diabetes mellitus, DM)最常见的微血管并发症之一,约 20%~50%的糖尿病患者最终发展为 DN [1], 目前已成为终末期肾脏病(End-Stage Renal Disease, ESRD)的主要病因[2]。流行病学研究表明,1990 年至 2019 年间,全球 DN 发病率增长 156.5%,死亡率上升 172.4%,2019 年新增病例达 260 万例[3]。DN 不仅显著增加慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)相关残疾负担,还可诱发动脉粥样硬化和心血管并发症,已成为全球性公共卫生问题。DN 的典型临床特征包括持续性蛋白尿、血清肌酐(Serum Creatinine, SCR)水平升高及肾小球滤过率(Glomerular Filtration Rate, GFR)进行性下降[4]。其发病机制复杂,涉及肾小球高滤过、氧化应激、炎症反应、纤维化及遗传易感性等多因素相互作用[5][6]。当前临床以血糖控制及肾素-血管紧张素系统抑制剂作为基础治疗,但部分患者仍出现治疗抵抗,一旦进展至 ESRD 阶段,常需依赖肾脏替代治疗[7][8],给患者、家庭及社会带来沉重负担。由于早期临床症状隐匿,多数患者确诊时已发生不可逆肾损伤。现有诊断指标(如微量白蛋白尿)存在显著滞后性。其异常多出现在炎症、纤维化及高滤过状态之后,无法满足早期诊断需求。肾活检是诊断 DN 的金标准,但因穿刺操作存在出血、肾周血肿、动静脉瘘、感染和误伤其他脏器风险,许多患者难以接受。因此,发掘无创、特异性强且可重复性高的新型诊断生物标志物与靶基因,已成为 DN 研究的重点方向。本文系统综述近年来 DN 早期诊断标记物研究进展。以期为临床诊疗策略的优化提供理论依据。

1.1. 肾损伤分子-1 (Kidney Injury Mole-1, KIM-1)

KIM-1 是一种 I 型跨膜糖蛋白,具有胞外免疫球蛋白和黏蛋白样结构域,特异性表达于近端肾小管上皮细胞,是肾小管损伤的敏感生物标志物[9]。生理状态下尿液中几乎无法检出 KIM-1,而在急性肾损伤(尤其缺血性肾损伤)中其水平显著升高[10][11]。提示其可作为评估肾小管损伤程度的重要指标。近年来研究发现,KIM-1 在 DN 的发生发展中发挥关键作用。它通过介导近端肾小管对棕榈酸-白蛋白复合物的摄取,加剧肾小管损伤,并引发 DNA 损伤、细胞周期阻滞、间质炎症和纤维化等病理改变,最终可能导致继发性肾小球硬化[12]。为理解 DN 的发病机制提供了新视角。临床研究也支持 KIM-1 用于 DN 早期诊断的潜力。一项涵盖 160 名受试者(包括健康对照与糖尿病患者)的横断面研究显示,糖尿病患者尿

KIM-1 水平显著高于健康人群[13]。类似地, 在糖尿病儿童中, 血浆及尿液 KIM-1 水平均明显升高[14]。这些结果表明, KIM-1 检测有助于早期发现糖尿病相关肾损伤。综上所述, KIM-1 作为一种非侵入性生物标志物, 在 DN 的早期诊断与病情监测中显示出良好应用前景。未来仍需开展大规模多中心研究进一步验证其临床价值, 并探索其与其他标志物联合应用的策略。

1.2. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, NGAL)

NGAL 是一种分子量为 25 kDa 的蛋白质, 参与炎症、先天免疫及代谢稳态等多种生理过程[15][16], NGAL 最初于活化的中性粒细胞中被发现, 后续研究证实肾小管上皮细胞在损伤状态下也可大量表达和分泌 NGAL, 因此被视为肾脏损伤的重要生物标志物[17]。在 DN 中, NGAL 表现出显著的临床潜力。多项研究显示, DN 患者血清 NGAL 水平显著高于非糖尿病患者, 且其变化与传统肾功能指标存在良好相关性: 与血清肌酐(SCr)呈正相关, 与估算肾小球滤过率(eGFR)呈负相关[18]。这提示 NGAL 可作为 DN 诊断和病情评估的新型生物标志物。一项荟萃分析进一步表明, DN 患者血清 NGAL 水平显著高于健康人群[19]。综上所述, NGAL 在 DN 的早期筛查中具备潜在价值。未来研究应致力于探索 NGAL 与其他生物标志物的联合应用, 建立标准化检测体系与诊断界值, 以推动其临床转化, 并深入探讨 NGAL 在 DN 发病机制中的作用, 为治疗靶点的开发提供理论支持。

1.3. 肝型脂肪酸结合蛋白(Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein, L-FABP)

FABP 是一种分子量约为 14 kDa 的小分子蛋白, 主要在近端肾小管上皮细胞中表达。近年来研究基于 eGFR 和尿白蛋白水平对 2 型糖尿病(T2DM)患者进行肾功能分期, 并比较不同尿白蛋白水平患者尿 L-FABP 的表达差异。结果显示, 即使尿白蛋白水平处于正常范围的糖尿病患者, 其尿 L-FABP 仍显著高于健康人群[20], 提示 L-FABP 可能较传统尿白蛋白检测更早识别糖尿病相关的肾脏损伤, 具备早期诊断价值。此外, 一项针对 227 例 T2DM 患者的横断面研究及回顾性分析进一步探讨了尿 L-FABP 与肾功能障碍之间的关系, 结果表明尿 L-FABP 水平升高可能预示 DN 患者未来肾功能下降的风险。其动态变化还有潜力作为评估 DN 治疗反应的生物标志物, 为临床监测和干预策略提供新依据[21], 这些发现提示 L-FABP 可作为 DN 早期诊断进展评估的重要指标。

1.4. 胱抑素 C (Cystatin C, Cys C)

Cys C 是胱抑素超家族成员, 为一种分子量约 13 kDa 的非糖基化碱性蛋白, 可自由通过肾小球滤过膜。在一项纳入 140 例 T2DM 患者的横断面研究中, Anbessa 团队通过血液生化分析发现, 与血清肌酐不同, 血清 Cys C 水平未受性别因素的显著影响。该研究还显示, 合并 DN 的 T2DM 患者存在显著的脂蛋白代谢异常, 且此类异常与血清 Cys C 水平显著相关[22], 提示血清 Cys C 与血脂指标联合检测或可为 T2DM 患者 DN 的鉴别诊断提供重要依据。另一项病例对照研究从尿液生物标志物角度提供了支持: 与健康对照组相比, 即使处于正常白蛋白尿期的糖尿病患者, 其尿 Cys C 水平也已显著升高, 且随着白蛋白尿程度加重, 尿 Cys C 呈进行性上升趋势[23], 这些结果不仅确认 Cys C 作为 DN 早期诊断标志物的潜力, 也提示其水平变化可能与疾病进展密切相关, 为临床监测 DN 进程提供新依据。

1.5. 触珠蛋白(Haptoglobin, HPT)

HPT 是一种主要由肝脏合成的循环糖蛋白, 在血液中可与血红蛋白(Hb)结合形成复合物。研究表明, HPT 水平升高可能是机体对肾小管损伤或氧化应激的一种代偿性反应。与白蛋白类似, HPT 也可反映肾小球通透性增加, 当通透性达到一定程度时, 血清 HPT 可漏出至尿液中。一项针对 98 例 DN 患者的临床研究显示, 随着 T2DM 患者肾功能损害加重, 其血清 HPT 水平呈进行性升高, 且与肾功能指标呈正相

关。另有研究指出, 在 DN 患者中, 尿 HPT 的升高早于微量白蛋白尿的出现, 提示 HPT 可能具有更早期的诊断价值[24]。特别值得注意的是, 触珠蛋白/肌酐比值(HCR)在预测早期肾功能下降方面表现出优于传统白蛋白/肌酐比值(ACR)的诊断效能: 其敏感性为 28.8%, 特异性为 96.5%, 阳性预测值达 68.0% [25]上述结果表明, HPT 可作为糖尿病患者肾损伤的敏感标志物, 而 HCR 有望成为临床筛查肾功能下降的新型可靠指标。

1.6. 甲状腺激素(Thyroid Hormone, TH)

TH 在机体代谢调控中具有重要作用, 不仅参与细胞代谢、血糖稳定和胰岛素敏感性的维持, 还调控肾脏的发育与生长过程。近年来研究发现, 糖尿病患者普遍存在甲状腺功能异常, 其血浆三碘甲状腺原氨酸(T3)水平显著低于健康人群。研究表明甲状腺功能障碍尤其是低 T3 状态与 DM 患者肾脏不良预后及死亡率增加密切相关[26]。为 DN 的防治提供了新思路。在 DN 动物模型中, 肾小球内甲状腺激素失活酶——脱碘酶 3 (DIO3)的表达显著上调, 伴随血清 T3 水平进行性下降, 且该变化与代谢紊乱及肾脏病变严重程度呈显著负相关[27]。进一步研究显示, 在高糖微环境下受损的足细胞中, 外源性 T3 治疗可通过恢复甲状腺激素信号通路、促进细胞再分化和形态重塑, 有效逆转胚胎肾表型及相关病理改变[28]。此外, 多项 DM 模型研究证实, T3 干预可显著改善肾脏组织结构[29]。临床研究同样支持甲状腺激素的肾脏保护作用。随着血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)水平升高, DN 的患病率显著下降; 即便在调整与肾小球和肾小管损伤相关的混杂因素后, FT3 仍表现出独立的肾脏保护效应[30]。这些证据共同表明, 监测 TH 水平可能为 DN 的早期预测提供有价值的临床指标。

1.7. 单核细胞趋化蛋白 1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1)

MCP-1 是一种重要的趋化因子, 由其相应基因编码产生, 在调控单核细胞/巨噬细胞迁移的炎症过程中发挥着核心作用。该基因的异常表达与多种代谢性疾病密切相关, 包括 DN、糖尿病视网膜病变、胰岛素抵抗以及动脉粥样硬化等炎症相关疾病[31]。一项病例对照研究通过检测 172 例微量白蛋白尿 DN 患者和 188 例匹配对照者的血清及尿液样本, 系统分析了 MCP-1 水平的变化规律。研究结果显示, 随着血清和尿液中 MCP-1 含量的升高, 患者出现微量白蛋白尿的风险呈现明显的剂量依赖性增加。值得注意的是, 在 DN 早期阶段即可观察到 MCP-1 水平的显著升高, 这一发现提示 MCP-1 可能不仅是 DN 早期的敏感标志物, 更可能是疾病发生发展的重要介质[32]。综上, 我们可以得知 MCP-1 在 DN 疾病的发病机制和病程进展中扮演着关键角色。这一认识为 DN 的早期诊断和靶向治疗提供了新的研究方向。

1.8. 基于组学技术的新型生物标志物

研究人员一直致力于构建高维生物标志物检测体系, 通过整合多种生物标志物的预测潜力以实现 DN 的预测或早期诊断。当前, 基于组学技术的新型生物标志物研究已成为该领域的前沿热点, 涵盖代谢组学、蛋白质组学、外泌体非编码 RNA 等多个新兴类别, 为 DN 的早期识别和机制解析提供了丰富资源。

代谢组学通过系统分析尿液和血浆中的代谢产物, 已成为鉴定 DN 关键生物标志物的重要工具。多项研究已识别出一系列潜在代谢标志物, 涉及氨基酸、脂质和碳水化合物等多种分子类别。例如, Wang 等发现血浆中异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、酪氨酸和苯丙氨酸浓度升高与 2 型糖尿病发病风险显著相关[33]。在 DN 患者肾组织中观察到明显的脂质沉积和脂滴积聚, 与脂代谢基因失调密切相关, 并可促进蛋白尿和肾小球硬化[34]。碳水化合物代谢异常也被多项研究证实与肾损伤及 DN 发生发展密切相关[35]。

在蛋白质组学方面, 由于尿液样本易获取、无创且富含肾脏来源蛋白, 已成为发现 DN 生物标志物的理想来源。目前最具代表性的成果为 CKD-273 分类器, 其由 273 个胶原蛋白片段等多肽构成[36]。该分类器在诊断 CKD 时灵敏度达 85%、特异性为 100%, 并在多个独立队列中得到验证。Zürbig 等发现这

些胶原片段可在微量白蛋白尿出现前 3~5 年检出, 凸显了蛋白质组学在早期诊断中的重大价值[37]。此外, 反映肾纤维化进程的胶原代谢产物作为标志物也受到越来越多的关注。

尿外泌体(UEs)作为新兴标志物载体近年来备受关注。UEs 是肾脏细胞分泌的纳米级囊泡, 携带蛋白质、核酸等多种生物活性分子, 能够准确反映源细胞的病理状态[38]。在蛋白质方面, Zubiri 等采用 LC-MS/MS 技术从 UEs 中鉴定出 252 种 DN 相关差异蛋白, 如组蛋白赖氨酸 N-甲基转移酶、 α 巨球蛋白/比库宁前体等[39]。DPP-IV 作为重要功能蛋白, 在糖尿病患者外泌体中显著升高, 显示出良好的标志物潜力[40]。此外, UEs 中的非编码 RNA (尤其是 miRNAs)正成为当前研究的新焦点。Barutta 等发现在 1 型糖尿病患者 UEs 中存在 22 种差异表达的 miRNA (包括 miR-145、miR-424 等)。功能实验进一步表明, 高糖刺激下系膜细胞外泌体中的 miR-145 表达上调, 提示外泌体 miRNA 不仅可作为无创诊断标志物, 还可能参与 DN 的发病机制[41]。尽管上述组学技术和外泌体相关生物标志物展现出良好的应用前景, 但目前大多数候选标志物仍处于验证阶段, 其临床转化仍需通过大样本前瞻性队列研究和标准化分析流程的进一步支持。未来研究应侧重于多组学整合分析及标志物的临床实用性和病理机制关联性探索。

2. 讨论

本综述讨论了多种 DN 早期诊断生物标志物, 其中部分指标虽在 DN 早期诊断中表现出较高的敏感性, 但其特异性不足显著限制了它们作为独立指标应用于临床转化的潜力。例如, 张萍等的研究表明, 高血压患者尿液中 NGAL 水平显著上升, 且随蛋白尿加重呈递增趋势, 提示尿 NGAL 与肾功能损害程度密切相关, 可作为高血压早期肾损伤的敏感指标[42]。该结果说明 NGAL 可能是一个广谱的肾脏应激与损伤响应分子, 而非 DN 特有, 因而更适宜视为 CKD 的共性生物标志物。同样, Cys-C 作为反映肾小球滤过功能的灵敏指标, 在糖尿病和高血压引起的早期肾病中均显示出重要的临床价值。研究证实, Cys-C 相较于传统指标(如血清肌酐)能够更早、更准确地识别肾功能异常, 为两类常见慢性疾病患者的肾损伤监测提供了有效工具[43]。此类标志物在特异性方面的局限, 反映出当前 DN 生物标志物研究领域中的一个普遍存在的挑战。这些发现提示, 在临床实践中应结合多种标志物的特征性变化模式, 从而提升对不同病因所致肾损害的鉴别诊断能力。未来的研究需从“寻找单一标志物”转向“构建复合诊断模型”, 即通过整合多个生物标志物并借助人工智能算法进行加权分析, 最终实现 DN 高效、精准的无创诊断。目前, 肾穿刺活检作为诊断慢性肾脏病的“金标准”, 可清晰呈现肾脏病理变化, 但其有创性限制了临床广泛应用。在这一背景下, 开发可靠的无创诊断方法尤为迫切。随着蛋白质组学、代谢组学及转录组学等新技术的发展, 基于患者体液的多组学分析为发现新的潜在生物标志物提供了可能。本文总结了当前 DN 早期诊断研究中若干备受关注的新型生物标志物。尽管多种标志物显示出作为无创诊断工具的潜力, 仍需通过更多临床试验验证其效能与应用价值。今后应深入探索各类标志物在 DN 早期诊断中的具体作用, 并对已有显著价值的指标尽快统一诊断标准及评估体系。组学技术的应用不断揭示新的疾病机制与候选标志物, 亟待通过实验进一步验证。

尽管上述生物标志物及复合模型展现出巨大的应用潜力, 但其从基础研究向临床应用转化仍面临诸多现实挑战。系统分析这些挑战并制定相应对策, 是推动其成功转化的关键。以下就检测标准化、诊断阈值、生物学变异性及成本效益等核心问题展开讨论, 并提出应对策略。首先, 检测方法的标准化是确保结果可比性与可重复性的基础。目前不同研究在检测平台(如 ELISA、化学发光法)、抗体来源、校准品及样本前处理流程(如尿液离心参数与储存条件)方面存在显著差异, 导致数据难以整合和比较。未来需通过多中心协作建立统一的标准操作程序(SOP)与验证流程, 推动检测平台和试剂盒的标准化, 以提升结果的一致性与可靠性。其次, 诊断阈值的确立与验证直接影响标志物的临床效能。目前多数生物标志物的临界值源于单中心、回顾性或小样本研究, 在不同人群(如不同性别、年龄、种族及糖尿病类型)以及合并

症(如高血压、肥胖)患者中的适用性存疑。因此,必须通过大规模、多中心、前瞻性队列研究验证具有普遍意义的诊断阈值,并探索适用于特定亚群的个性化阈值,以提高诊断准确性。第三,生物学变异性是标志物临床应用中的重要干扰因素。许多标志物的表达水平易受非肾病因素影响,包括剧烈运动、感染、炎症状态、昼夜波动及药物使用等,可能引发假阳性或假阴性结果。为减少误判,需系统评估混杂因素的影响,规范样本采集流程(如推荐晨尿、避开感染期),并在临床解读中提示结合动态监测而非单次测量结果。最后,成本效益是决定新型标志物能否纳入常规临床路径的关键现实因素。引入新标志物或组合模型需全面评估其附加成本与健康收益(如早期诊断、及时干预、改善预后、降低终末期肾病发生率的综合效益)。因此,在推广前应开展充分的卫生经济学研究,证明其相较于现有标准策略(如微量白蛋白尿筛查)或肾活检具有更优的成本-效果比,为医保报销和临床指南制定提供依据。综上,我们期待通过跨学科合作与严格验证,最终确立一批高特异、高准确且临床实用的生物标志物或模型,实现 DN 的早期无创诊断,替代有创检查,减轻患者痛苦,提升诊疗效率。

3. 结语

综上所述,本研究系统综述了 KIM-1、NGAL、L-FABP、Cys C、HPT、TH 及 MCP-1 等生物标志物在 DN 早期诊断中的研究进展。上述部分标志物虽在敏感性方面表现出良好性能,但其特异性不足仍是限制其独立临床应用的主要局限。未来研究应超越对单一标志物的探索致力于开发整合多标志物、临床参数及组学特征的复合诊断模型,并结合人工智能算法以提升诊断效能。此外,需大力推进大规模、多中心前瞻性临床研究,以验证这些标志物的临床适用性,并建立标准化检测流程与判读标准。通过上述策略,有望实现 DN 的早期、无创和精准诊断,从而延缓或阻断疾病进展,改善患者长期预后。

基金项目

国家自然科学基金(82270888); 泰山学者青年专家(tsqn202408367)。

参考文献

- [1] Chen, J., Liu, Q., He, J. and Li, Y. (2022) Immune Responses in Diabetic Nephropathy: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Target. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 957790. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.957790>
- [2] Zhang, L., Long, J., Jiang, W., Shi, Y., He, X., Zhou, Z., et al. (2016) Trends in Chronic Kidney Disease in China. *New England Journal of Medicine*, **375**, 905-906. <https://doi.org/10.1056/nejmc1602469>
- [3] Deng, Y., Li, N., Wu, Y., Wang, M., Yang, S., Zheng, Y., et al. (2021) Global, Regional, and National Burden of Diabetes-Related Chronic Kidney Disease from 1990 to 2019. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 672350. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.672350>
- [4] Fineberg, D., Jandeleit-Dahm, K.A.M. and Cooper, M.E. (2013) Diabetic Nephropathy: Diagnosis and Treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, **9**, 713-723. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.184>
- [5] Mafi, A., Namazi, G., Soleimani, A., Bahmani, F., Aghadavod, E. and Asemi, Z. (2018) Metabolic and Genetic Response to Probiotics Supplementation in Patients with Diabetic Nephropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Food & Function*, **9**, 4763-4770. <https://doi.org/10.1039/c8fo00888d>
- [6] Wolf, G. (2004) New Insights into the Pathophysiology of Diabetic Nephropathy: From Haemodynamics to Molecular Pathology. *European Journal of Clinical Investigation*, **34**, 785-796. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01429.x>
- [7] Palmer, S.C., Tendal, B., Mustafa, R.A., et al. (2021) Sodium-Glucose Cotransporter Protein-2 (SGLT-2) Inhibitors and Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists for Type 2 Diabetes: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *BMJ*, **372**, m4573.
- [8] Wang, K., Hu, J., Luo, T., Wang, Y., Yang, S., Qing, H., et al. (2018) Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality and Renal Outcomes in Patients with Diabetes and Albuminuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney and Blood Pressure Research*, **43**, 768-779. <https://doi.org/10.1159/000489913>
- [9] 李晓梅, 范瑛, 汪年松. 糖尿病肾病与生物标志物的研究进展[J]. 世界临床药物, 2020, 41(10): 783-790.

- [10] Han, W.K., Bailly, V., Abichandani, R., Thadhani, R. and Bonventre, J.V. (2002) Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A Novel Biomarker for Human Renal Proximal Tubule Injury. *Kidney International*, **62**, 237-244. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x>
- [11] Satirapoj, B. (2018) Tubulointerstitial Biomarkers for Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes Research*, **2018**, Article ID: 2852398. <https://doi.org/10.1155/2018/2852398>
- [12] Mori, Y., Ajay, A.K., Chang, J., Mou, S., Zhao, H., Kishi, S., *et al.* (2021) KIM-1 Mediates Fatty Acid Uptake by Renal Tubular Cells to Promote Progressive Diabetic Kidney Disease. *Cell Metabolism*, **33**, 1042-1061.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.04.004>
- [13] Varatharajan, S., Jain, V., Pyati, A.K., Neeradi, C., Reddy, K.S., Pallavali, J.R., *et al.* (2024) Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, Kidney Injury Molecule-1, and Periostin: Novel Urinary Biomarkers in Diabetic Nephropathy. *World Journal of Nephrology*, **13**, 98880. <https://doi.org/10.5527/wjn.v13.i4.98880>
- [14] Ahn, M.B., Cho, K.S., Kim, S.K., Kim, S.H., Cho, W.K., Jung, M.H., *et al.* (2021) Poor Glycemic Control Can Increase the Plasma Kidney Injury Molecule-1 Concentration in Normoalbuminuric Children and Adolescents with Diabetes Mellitus. *Children*, **8**, Article 417. <https://doi.org/10.3390/children8050417>
- [15] Moschen, A.R., Adolph, T.E., Gerner, R.R., Wieser, V. and Tilg, H. (2017) Lipocalin-2: A Master Mediator of Intestinal and Metabolic Inflammation. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **28**, 388-397. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.01.003>
- [16] Parmar, T., Parmar, V.M., Perusek, L., Georges, A., Takahashi, M., Crabb, J.W., *et al.* (2018) Lipocalin 2 Plays an Important Role in Regulating Inflammation in Retinal Degeneration. *The Journal of Immunology*, **200**, 3128-3141. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701573>
- [17] Ntrini, T., Papasotiriou, M., Balta, L., Kalavrizioti, D., Vamvakas, S., Papachristou, E., *et al.* (2019) Biomarkers in Progressive Chronic Kidney Disease. Still a Long Way to Go. *PRILOZI*, **40**, 27-39. <https://doi.org/10.2478/prilozi-2020-0002>
- [18] Ali, H., Abu-Farha, M., Alshawaf, E., Devarajan, S., Bahbahani, Y., Al-Khairi, I., *et al.* (2022) Association of Significantly Elevated Plasma Levels of NGAL and IGFBP4 in Patients with Diabetic Nephropathy. *BMC Nephrology*, **23**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02692-z>
- [19] Prashant, P. (2024) Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a Potential Early Biomarker for Diabetic Nephropathy: A Meta-Analysis. *International Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, **15**, 1-7. <https://doi.org/10.62347/fvbs3902>
- [20] Thi, T.N.D., Gia, B.N., Thi, H.L.L., *et al.* (2020) Evaluation of Urinary L-FABP as an Early Marker for Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Medical Biochemistry*, **39**, 224-230.
- [21] Hirowatari, K. and Kawano, N. (2023) Association of Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein with Renal Functions and Antihyperglycemic Drug Use in Type 2 Diabetic Nephropathy Patients. *International Urology and Nephrology*, **55**, 2111-2118. <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03532-1>
- [22] Dejenie, T.A., Abebe, E.C., Mengstie, M.A., Seid, M.A., Gebeyehu, N.A., Adella, G.A., *et al.* (2023) Dyslipidemia and Serum Cystatin C Levels as Biomarker of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1124367. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1124367>
- [23] Hassan, M., Aboelnaga, M.M., Al-Arman, M. and Hatata, E.Z. (2021) Urinary Cystatin C as a Biomarker of Early Renal Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **15**, Article ID: 102152. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.025>
- [24] Bhensdadia, N.M., Hunt, K.J., Lopes-Virella, M.F., Michael Tucker, J., Mataria, M.R., Alge, J.L., *et al.* (2013) Urine Haptoglobin Levels Predict Early Renal Functional Decline in Patients with Type 2 Diabetes. *Kidney International*, **83**, 1136-1143. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.57>
- [25] Clara, T.S.H., Zheng, H.L., Liu, J.J., *et al.* (2024) Association of Major Candidate Protein Biomarkers and Long-Term Diabetic Kidney Disease Progression among Asians with Young-Onset Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **216**, Article 111821. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111821>
- [26] Rhee, C.M. (2016) The Interaction between Thyroid and Kidney Disease: An Overview of the Evidence. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, **23**, 407-415. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000275>
- [27] Benigni, A., Cassis, P., Conti, S., Perico, L., Corna, D., Cerullo, D., *et al.* (2019) SIRT3 Deficiency Shortens Life Span and Impairs Cardiac Mitochondrial Function Rescued by *opa1* Gene Transfer. *Antioxidants & Redox Signaling*, **31**, 1255-1271. <https://doi.org/10.1089/ars.2018.7703>
- [28] Benedetti, V., Lavecchia, A.M., Locatelli, M., Brizi, V., Corna, D., Todeschini, M., *et al.* (2019) Alteration of Thyroid Hormone Signaling Triggers the Diabetes-Induced Pathological Growth, Remodeling, and Dedifferentiation of Podocytes. *JCI Insight*, **4**, e130249. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.130249>
- [29] Zoja, C., Xinaris, C. and Macconi, D. (2020) Diabetic Nephropathy: Novel Molecular Mechanisms and Therapeutic

- Targets. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 586892. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.586892>
- [30] Li, W., Yang, Z., Li, S., Jiang, S., Hu, W., Wan, Z., *et al.* (2023) Free Triiodothyronine Predicts the Risk of Developing Diabetic Kidney Disease. *BMC Nephrology*, **24**, Article No. 298. <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03349-1>
- [31] 马超静, 马娟娟. 2 型糖尿病肾病无创诊断方法研究新进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2024, 24(8): 692-695.
- [32] Scurt, F.G., Menne, J., Brandt, S., Bernhardt, A., Mertens, P.R., Haller, H., *et al.* (2021) Monocyte Chemoattractant Protein-1 Predicts the Development of Diabetic Nephropathy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **38**, e3497. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3497>
- [33] Wang, T.J., Larson, M.G., Vasan, R.S., Cheng, S., Rhee, E.P., McCabe, E., *et al.* (2011) Metabolite Profiles and the Risk of Developing Diabetes. *Nature Medicine*, **17**, 448-453. <https://doi.org/10.1038/nm.2307>
- [34] Herman-Edelstein, M., Scherzer, P., Tobar, A., Levi, M. and Gafter, U. (2014) Altered Renal Lipid Metabolism and Renal Lipid Accumulation in Human Diabetic Nephropathy. *Journal of Lipid Research*, **55**, 561-572. <https://doi.org/10.1194/jlr.p040501>
- [35] Pereira, P.R., Carrageta, D.F., Oliveira, P.F., Rodrigues, A., Alves, M.G. and Monteiro, M.P. (2022) Metabolomics as a Tool for the Early Diagnosis and Prognosis of Diabetic Kidney Disease. *Medicinal Research Reviews*, **42**, 1518-1544. <https://doi.org/10.1002/med.21883>
- [36] Barutta, F., Bellini, S., Canepa, S., Durazzo, M. and Gruden, G. (2021) Novel Biomarkers of Diabetic Kidney Disease: Current Status and Potential Clinical Application. *Acta Diabetologica*, **58**, 819-830. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01656-9>
- [37] Zürlig, P., Jerums, G., Hovind, P., MacIsaac, R.J., Mischak, H., Nielsen, S.E., *et al.* (2012) Urinary Proteomics for Early Diagnosis in Diabetic Nephropathy. *Diabetes*, **61**, 3304-3313. <https://doi.org/10.2337/db12-0348>
- [38] Borges, F.T., Reis, L.A. and Schor, N. (2013) Extracellular Vesicles: Structure, Function, and Potential Clinical Uses in Renal Diseases. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **46**, 824-830. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20132964>
- [39] Zubiri, I., Posada-Ayala, M., Sanz-Maroto, A., Calvo, E., Martin-Lorenzo, M., Gonzalez-Calero, L., *et al.* (2014) Diabetic Nephropathy Induces Changes in the Proteome of Human Urinary Exosomes as Revealed by Label-Free Comparative Analysis. *Journal of Proteomics*, **96**, 92-102. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.10.037>
- [40] Su, J., Li, S., Chen, Z., Zeng, C., Zhou, H., Li, L., *et al.* (2010) Evaluation of Podocyte Lesion in Patients with Diabetic Nephropathy: Wilms' Tumor-1 Protein Used as a Podocyte Marker. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **87**, 167-175. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.022>
- [41] Barutta, F., Tricarico, M., Corbelli, A., Annaratone, L., Pinach, S., Grimaldi, S., *et al.* (2013) Urinary Exosomal MicroRNAs in Incipient Diabetic Nephropathy. *PLOS ONE*, **8**, e73798. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073798>
- [42] 张萍, 赵鹏, 林小平, 等. 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与高血压患者早期肾损伤的相关性研究[J]. 医学临床研究, 39(6): 866-868.
- [43] 梁红峰, 姚锦绣, 谭国据, 等. 血清胱抑素 C 测定在糖尿病及高血压肾病早期诊断的临床意义[J]. 华西医学, 2012, 27(6): 845-847.