

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.08.001

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200403.1010.009.html\(2020-04-03\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200403.1010.009.html(2020-04-03))

肾损伤和脂质异常与非清蛋白尿 DKD 发生的关系*

陈小红, 杨渝伟[△], 彭玲, 胡冬

(四川省绵阳市中心医院检验科 621000)

[摘要] **目的** 探讨肾损伤和脂质异常与非清蛋白尿糖尿病肾脏病(NADKD)发生的关联性及其常见标志物对 NADKD 的预测价值。**方法** 收集 2017 年 1 月至 2018 年 12 月每 1~2 个月定期连续随访 3 次的 NADKD 患者(NADKD 组)151 例和改善全球肾脏病预后组织(KIDGO)指南 A1 期的单纯糖尿病患者(SDM 组)720 例的临床资料,纳入同期健康对照(HC 组)201 例。测定其肾功能和脂代谢标志物水平,分析各指标与 NADKD 的关系,以及其中关系密切指标对 NADKD 的风险预测程度和诊断性能。**结果** 本组 151 例 NADKD 患者高血糖患者占 17.3%。以末次检测结果统计,NADKD 患者估算肾小球过滤率(eGFR)分布在 G2 期 4.6%、G3a 期占 61.6%、G3b 期占 28.5%和 G4 期占 5.3%,而尿清蛋白/肌酐比值(ACR)筛查 NADKD 的判断界值为 10.4 mg/gCr(Cr,肌酐)。所有观察指标在相互影响下,仅 ACR、eGFR、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)和同型半胱氨酸(HCY)与 NADKD 相关联($OR=1.143, 0.847, 1.025, 1.095, P<0.01$)。以 ACR 分层的风险分析显示,NGAL 对 NADKD 的风险高于 HCY($MH-OR=36.70$ vs. $11.71, Z=3.461, P<0.05$),且在 $ACR\geq 10$ mg/gCr 时更具风险($OR=51.27$ vs. $8.72, Z=4.080, P<0.05$)。在目前有效用于 NADKD 筛查的指标 eGFR 的基础上,只需补充 NGAL 联合检测,即可改善 NADKD 的筛查性能($AUC=0.976$ vs. $0.960; Se=97.5\%$ vs. $87.1\%, Sp=97.5\%$ vs. $95.0\%, P<0.05$)。**结论** 肾小管损伤与 NADKD 发生的关联性更甚于脂质异常。对于 KIDGO 指南 A1 期 SDM 患者,若 $ACR>10$ mg/gCr,则应同时关注 eGFR 和 NGAL 的变化,以尽早预防 NADKD 的发生。

[关键词] 非清蛋白尿糖尿病肾脏病;肾损伤;脂质异常;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;同型半胱氨酸

[中图法分类号] R446.11+2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)08-1205-07

Correlation between kidney injury and dyslipidemia with non-albuminuric DKD occurrence*

CHEN Xiaohong, YANG Yuwei[△], PENG Ling, HU Dong

(Department of Clinical Laboratory, Mianyang Municipal Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between the kidney injury and dyslipidemia with non-albuminuric diabetic kidney disease (NADKD) and the predictive values of the common markers to NADKD. **Methods** A total of 151 NADKD patients with regular follow up for continuous 3 times per 1-2 months during 2017-2018 (NADKD group) and 720 patients with simple diabetes mellitus (SDM group) in KIDGO A1 phase were collected, and contemporaneous 201 healthy controls (HC group) were included. The kidney function and levels of lipid metabolism markers were measured. Then the relationship between these markers with NADKD was analyzed, and the risk degree and diagnostic performance of those closely-related markers to NADKD were analyzed. **Results** Among 151 cases of NADKD, the hyperglycemia cases accounted for 17.3%. In the statistics with the last detection results, the estimated glomerular filtration ratio(eGFR) distribution in the NADKD patients was 4.6% in the stage G2, 61.6% in the stage G3a, 28.5% in the stage G3b

* 基金项目:国家 973 计划子课题项目(2015CB755400);四川省科技支撑项目(2015SZ0117);四川省科技厅应用基础项目(2019YJ0701)。

作者简介:陈小红(1979-),主管检验师,大专,主要从事临床检验诊断学工作和研究。△ 通信作者, E-mail:yyw318@vip.163.com。

and 5.3% in the stage G4, while the judging boundary value of urinary albumin/creatinine ratio (ACR) for screening NADKD was 10.4 mg/gCr. All observation markers were under the mutual effect, only ACR, eGFR, NGAL and HCY were correlated to NADKD ($OR = 1.143, 0.847, 1.025, 1.095, P < 0.01$). The risk analysis by ACR stratification showed that the risk of NGAL to NADKD was higher than that of HCY ($MH-OR = 36.70$ vs. $11.71; Z = 3.461, P < 0.05$), moreover which had more risk when $ACR \geq 10$ mg/gCr ($OR = 51.27$ vs. $8.72; Z = 4.080, P < 0.05$). On the basis of eGFR, which was an effective indicator used for screening NADKD at present, the performance for screening NADKD could be improved by only needing to supplement with NGAL combined test ($AUC = 0.976$ vs. $0.960; Se = 97.5\%$ vs. $87.1\%; Sp = 97.5\%$ vs. 95.0% ; all $P < 0.05$). **Conclusion** The relationship of renal tubule injury with NADKD occurrence is even more than dyslipidemia. For the SDM patients with KIDGO A1 phase in the KIDGO guidance, if $ACR \geq 10$ mg/gCr, the attention should be paid to both eGFR and NGAL changes in order to early discover NADKD occurrence.

[Key words] non-albuminuric diabetic kidney disease; kidney injury; dyslipidemia; NGAL; homocysteine

非清蛋白尿糖尿病肾脏病 (nonalbuminuric diabetic kidney disease, NADKD) 是一种不表现出临床蛋白尿症状的糖尿病肾脏病 (diabetic kidney disease, DKD)^[1]。目前, NADKD 通常依据改善全球肾脏病预后组织推荐的实验室检查来进行判断, 即采用随机尿清蛋白/肌酐比值 (albumin to creatinine ratio, ACR) 和估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)。国内学者建议, 在 3~6 个月内 3 次检查 2 次检测到 $ACR < 30$ mg/gCr (Cr, 肌酐) 且 $eGFR < 60$ mL \cdot min⁻¹ \cdot 1.73 m⁻² 时, 即可考虑为 NADKD 发生; 同时, 必须与非糖尿病 (diabetic mellitus, DM) 所致其他慢性肾脏疾病相鉴别。

NADKD 早在 1994 年就已经被发现, 受检测方法学影响, 二十年来各地报道的发病率差异极大 (13%~77%)^[2-3]。近年来临床病理学研究发现, 肾活检有助于 NADKD 与典型 DKD 的鉴别诊断^[4], 二者在临床和病理特征上均存在差异^[5], 但至今 NADKD 的发病机制尚未探明, 是否与典型 DKD 的发病机制截然不同也不甚明了。已往研究证实, 典型 DKD 的发生和发展与脂质异常^[6] 和肾小管损伤^[7] 密切相关, 同型半胱氨酸 (homocysteine, HCY)^[8] 和中性粒细胞脂质相关运载蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)^[9] 甚至被报道为 DKD 早期发生的预测指标。然而在 NADKD 发生和发展中 HCY 和 NGAL 表现如何, 尚待进一步深入研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2017 年 1 月至 2018 年 12 月本院每 1~2 个月定期随访连续 3 次且 $ACR < 30$ mg/gCr 的单纯 DM 患者 720 例 (SDM 组) 和 NADKD 患者 151 例 (NADKD 组)。所有受试者知情同意, 试验经本院伦理委员会的批准。纳入标准: (1) 所有单纯 SDM 患者符合

ADA 标准^[10], DM 病史超过 5 年, 且无任何微血管并发症发生; (2) 所有 NADKD 患者符合 ADA 标准^[11], DM 病史超过 5 年, 定期随访 3 次中至少 2 次测定 $eGFR < 60$ mL \cdot min⁻¹ \cdot 1.73 m⁻², 伴或不伴其他部位微血管并发症。排除标准: (1) DM 病史不足 5 年; (2) eGFR 迅速降低、尿沉渣活跃 (检测到红细胞、白细胞或细胞管型) 或肾病综合征等非 DM 病因所致肾脏疾病者; (3) 原发性心血管疾病、原发性高血压、肺功能不全、肝脏疾病或泌尿道感染者; (4) 采血前 1 周内服用生长抑素类药物或血管活性药物者。此外, 随机选取同期年龄相近的 201 例肝功能、肾功能及糖代谢检测结果无异常的健康体检者作为健康对照 (HC 组)。HC、SDM 和 NADKD 3 组男/女分布分别为 118/83 例、388/332 例和 95/56 例, 平均 (50.7 \pm 9.8)、(51.8 \pm 8.7)、(53.0 \pm 12.4) 岁; 三组间性别和年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 标本采集

HC 组就诊时一次性采集血液和尿液标本各 1 份; 其他受试者在每 1~2 个月内采集血液和尿液标本各 1 份, 连续 3 次, 以末次检测结果进行统计分析。受试者于清晨空腹状态, 用 BD SSTTM II Advance 真空采血系统 (美国 BD 公司), 采集静脉血约 5.0 mL, 充分混匀后, 1 400 \times g 离心 10 min, 分离出血清, 用于血清肾功能和脂代谢指标测定; 在采血前、后 1 h 内, 用一次性尿杯采集受试者尿液标本约 10 mL, 用于尿清蛋白和尿肌酐测定, 以此计算 ACR。

1.3 血清肾功能和脂代谢指标测定

血清尿素 (urea, Ure) 采用尿素酶法, Cr 采用肌氨酸氧化酶法, 胱抑素 C (cystatin C, CysC) 和 NGAL 采用透射比浊法, 三酰甘油 (triglyceride, TG) 采用甘油磷酸氧化酶法, 总胆固醇 (total cholesterol, TC) 采用胆固醇氧化酶法, 高密度脂蛋白胆固醇 (high-density

lipoprotein cholesterol, HDL-C)采用抗体阻碍法,低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)采用选择保护法,同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)采用酶循环法,在 LST008 型生化分析仪(日本 HITACHI 公司)上测定,试剂均由四川迈克生物科技股份有限公司提供。TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 任一水平超过《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》推荐的异常切点^[12]时,则判断为血脂异常,即 $TC \geq 5.2 \text{ mmol/L}$,或 $TG \geq 1.7 \text{ mmol/L}$,或 $HDL-C < 1.0 \text{ mmol/L}$,或 $LDL-C \geq 3.4 \text{ mmol/L}$ 。eGFR 采用适用于中国人群的 CKD-EPI 方程计算: $eGFR = 135 \times \min(Cr/k, 1)^1 \times \max(Cr/k, 1)^{-0.601} \times \min(CysC/0.8, 1)^{-0.375} \times \max(CysC/0.8, 1)^{-0.711} \times 0.995^{\text{年龄}} \times 0.969$ (女性)式中: $k = 62 \mu\text{mol/L}$ (女)/ $80 \mu\text{mol/L}$ (男), $a = -0.248$ (女)/ -0.207 (男);Cr 以 $\mu\text{mol/L}$ 为单位计量;CysC 以 mg/L 计量。

1.4 尿液 ACR 测定

尿液清蛋白采用改良透射免疫比浊法,尿肌酐采用肌氨酸氧化酶法,在 A25 型特种蛋白分析仪(西班牙 BioSystems 公司)上测定,试剂由重庆博士泰生物技术有限公司提供。ACR 根据上述测定结果计算: $ACR(\text{mg/gCr}) = \text{尿清蛋白}(\text{mg/L}) / \text{尿肌酐}(\text{g/L})$ 。

1.5 统计学处理

采用 SPSS19.0 和 MedCalc12.7 软件进行统计分析。非正态分布计量资料采用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间差异比较采用独立样本 Kruskal-Wallis 检验。HC、SDM 和 DKD 3 组受试者冠心病发生率、高血压发生率、血脂异常发生率和末次检测 eGFR 分布等计数资料采用例数和百分率 $[n(\%)]$ 表示,组间差异比较采用四表格或列联表 χ^2 检验。各观察指标水平与 NADKD 的关联程度采用单因素和多因素二元 Logistic 回归分析。多因素二元 Logistic 回归分析中所观察到的关联指标,其单独或联合筛查 NADKD 的诊断性能采用 ROC 曲线分析,以 AUC 代表其诊断性能,两个 AUC 的差异采用 DeLong 检验。所有高血

糖患者(包括 SDM 和 NADKD 患者)按改善全球肾脏病预后组织(KIDGO)推荐的 ACR 参考值上限($ACR < 10 \text{ mg/gCr}$)分层后,观察指标异常率与 NADKD 的风险预测程度采用交叉表分层风险分析,用 OR 来表示危险性的大小,OR 的比较采用 Z 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 受试者临床特征和实验室结果的比较

本次试验 NADKD 患者占高血糖患者 17.3% (151/871)。HC、SDM 和 DKD 3 组末次检测 eGFR 分布的差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。3 组受试者肾功能和脂代谢指标水平,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$);进一步经多重比较,除 NADKD 组与 SDM 组 TC ($Z = 0.371, P = 0.711$) 和 TG ($Z = 1.647, P = 0.100$),以及 SDM 组与 HC 组 Ure ($Z = 1.762, P = 0.078$)、Cr ($Z = 0.604, P = 0.546$)、CysC ($Z = 0.609, P = 0.542$)、NGAL ($Z = 1.074, P = 0.283$) 和 HCY ($Z = 0.448, P = 0.654$) 差异无统计学意义外,其余两组间比较,所有观察指标水平差异均有统计学意义 ($Z = 2.929 \sim 19.188$, 均 $P < 0.01$)。此外,在 SDM 和 DKD 两组间,冠心病和高血压发生率差异有统计学意义(均 $P < 0.01$),而血脂异常率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 常用肾功能和脂代谢指标水平与 NADKD 的关联程度

分别采用单因素和多因素二元 Logistic 回归分析,观察上述肾功能和脂代谢指标水平与 NADKD 的关联程度(CysC 因与 eGFR 存在显著共线性问题,故被剔除)。单因素 Logistic 回归分析结果显示,所有观察指标均与 NADKD 有关联 ($P < 0.01$);而多因素 Logistic 回归分析结果显示,在考虑各指标间的相互影响后,仅 ACR、eGFR、NGAL 和 HCY 与 NADKD 有关联(均 $P < 0.05$),其中 ACR、NGAL 和 HCY 呈正向关联(均 $OR > 1$),而 eGFR 呈负向关联 ($OR < 1$)。见表 2。

表 1 HC、SDM 和 DKD 受试者临床特征

项目	HC 组 ($n = 201$)	SDM 组 ($n = 720$)	NADKD 组 ($n = 151$)	χ^2	P
GFR 分期 [$n(\%)$]				828.875	< 0.01
G1	121(60.2)	455(63.2)	0		
G2	80(39.8)	234(32.5)	7(4.6)		
G3	0	31(4.3)	93(61.6)		
G3	0	0	43(28.5)		
G4	0	0	8(5.3)		
冠心病 [$n(\%)$]	—	115(16.0)	63(41.7)	197.405	< 0.01

续表 1 HC、SDM 和 DKD 受试者临床特征

指标	HC(n=201)	SDM(n=720)	NADKD(n=151)	χ^2	P
高血压[n(%)]	—	51(7.1)	28(18.5)	275.108	<0.01
血脂异常[n(%)]	—	468(65.0)	101(66.9)	2.027	0.155
ACR[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mg/gCr]	6.0(0.5,26.5)	7.3(0.1,30.0)	12.1(1.1,29.8)	21.529	<0.01
eGFR[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²]	95.3(67.5,130.4)	87.2(48.7,136.6)	51.0(25.2,67.3)	368.167	<0.01
NGAL[M(P ₂₅ ,P ₇₅),μg/L]	120(72,152)	122(43,384)*	213(119,426)	290.279	<0.01
Ure[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	5.05(3.13,7.97)	5.29(2.58,9.62)*	7.66(4.05,13.60)	149.495	<0.01
Cr[M(P ₂₅ ,P ₇₅),μmol/L]	59.3(36.5,93.2)	61.7(27.0,96.3)*	104.1(62.9,190.1)	293.350	<0.01
CysC[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mg/L]	0.89(0.53,1.09)	0.89(0.52,1.60)*	1.45(1.05,2.92)	371.511	<0.01
TC[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	3.99(2.17,5.17)	4.69(2.39,7.83)	4.78(2.20,6.64) [#]	96.367	<0.01
TG[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	0.93(0.37,1.69)	1.56(0.43,11.43)	1.55(0.58,12.42) [#]	152.128	<0.01
HDL-C[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	1.31(1.02,2.52)	1.21(0.53,2.70)	1.02(0.66,2.31)	86.408	<0.01
LDL-C[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	1.58(0.63,3.36)	2.79(0.74,4.73)	2.22(0.96,4.25)	107.540	<0.01
HCY[M(P ₂₅ ,P ₇₅),μmol/L]	10.9(5.5,19.6)	11.1(5.5,21.9)*	16.5(8.6,61.4)	151.474	<0.01

*: $P > 0.05$, 与 HC 组比较; #: $P > 0.05$, 与 SDM 组比较; —: HC 受试者不涉及。

表 2 常用肾功能和脂代谢指标水平与不同类型 DKD 的多因素相关分析

指标	单因素 Logistic 回归			多因素 Logistic 回归		
	OR(95%CI)	Wald χ^2	P	OR(95%CI)	Wald χ^2	P
ACR	1.065(1.043,1.087)	35.768	<0.01	1.143(1.072,1.218)	16.599	<0.01
eGFR	0.849(0.828,0.871)	157.486	<0.01	0.847(0.811,0.885)	55.816	<0.01
NGAL	1.021(1.018,1.024)	168.472	<0.01	1.025(1.018,1.032)	47.644	<0.01
Ure	2.112(1.876,2.378)	152.899	<0.01	0.748(0.555,1.008)	3.650	0.061
Cr	1.140(1.116,1.165)	140.081	<0.01	1.037(0.991,1.085)	3.520	0.056
TC	1.074(1.053,1.112)	39.806	<0.01	0.873(0.149,5.100)	0.023	0.880
TG	1.211(1.106,1.326)	17.230	<0.01	1.080(0.661,1.766)	0.095	0.758
HDL-C	0.186(0.094,0.328)	29.737	<0.01	1.400(0.160,12.284)	0.092	0.761
LDL-C	1.064(1.043,1.106)	47.992	<0.01	1.418(0.225,8.925)	0.139	0.710
HCY	1.358(1.287,1.433)	124.421	<0.01	1.095(1.004,1.197)	11.529	0.001

2.3 上述关系密切指标对 NADKD 的诊断性能

采用 ROC 曲线分析所观察到的 NADKD 关联指标的诊断性能。结果显示:eGFR 的最大,均显著高于其他指标的 AUC($Z=4.572\sim 11.942$,均 $P < 0.01$);其次是 NGAL,高于 HCY($Z=6.057$, $P < 0.01$)和 ACR($Z=9.961$, $P < 0.01$);HCY 高于 ACR($Z=5.634$, $P < 0.01$)。见图 1、表 3。

2.4 补充 NGAL 和/或 HCY 改善联合诊断性能的情况

根据上述实验结果,在 ADA 指南推荐的 ACR+eGFR 联合或 eGFR 单独筛查的基础上,补充纳入 NGAL 和/或 HCY 后,建立以下 4 种联合诊断模型,即四联检(ACR+eGFR+NGAL+HCY)、三联检①(ACR+eGFR+NGAL)、三联检②(ACR+eGFR+HCY)、两联检①(eGFR+NGAL)和两联检②

(eGFR+HCY),并与单独检测时诊断性能最大者(即 eGFR)相比较,观察联合检测对 NADKD 诊断性能的改善情况。结果显示,四联检、三联检①和两联检① AUC 三者相当($Z=1.361\sim 1.931$,均 $P > 0.05$),三联检②、两联检②和 eGFR 三者 AUC 也相当($Z=1.424\sim 1.668$,均 $P > 0.05$);前三者均显著高于后三者(与后三者依次相比:四联检, $Z=4.225$ 、 3.891 和 3.314 ,均 $P < 0.01$;三联检②, $Z=4.241$ 、 3.959 和 3.519 ,均 $P < 0.01$;两联检①, $Z=4.241$ 、 3.983 和 3.554 ,均 $P < 0.01$)。此外,在 YI 最大时,四联检、三联检①和两联检①的灵敏度($\chi^2=0.001\sim 0.002$,均 $P > 0.05$)和特异度($\chi^2=0.001\sim 0.049$,均 $P > 0.05$)相当,均高于三联检②、两联检②和 eGFR 的灵敏度($\chi^2=10.611\sim 10.804$,均 $P < 0.01$)和特异度($\chi^2=6.798\sim 7.836$,均 $P < 0.01$)。见图 2、表 4。

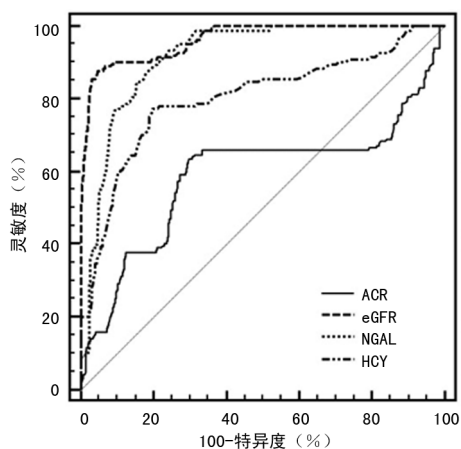


图 1 NADKD 关系密切指标的 ROC 曲线图

2.5 NGAL 和 HCY 对 NADKD 的 ACR 分层风险分析

对 NGAL 和 HCY 分别进行赋值:NGAL \geq 150 μ g/L(即参考值上限)为 1,<150 μ g/L 为 0;HCY \geq 15 μ mol/L(即高 HCY 血症^[13] 决定水平)为 1,<15 μ mol/L 为 0。然后以 ACR=10 mg/gCr(即 KIDGO 建议的参考值上限)为界点进行分层,观察 NGAL 和

HCY 异常率对 NADKD 的风险预测程度。结果显示,NGAL 异常比 HCY 异常具有更大的 NADKD 发生危险性(OR = 36.70 vs. 11.71; Z = 3.461, P < 0.05),但仅在 ACR \geq 10 mg/gCr 时其 OR 差异有统计学意义(OR = 51.27 vs. 8.27; Z = 4.080, P < 0.05),而在 ACR < 10 mg/gCr 时则无(OR = 25.00 vs. 20.00; Z = 0.415, P > 0.05)。见表 5。

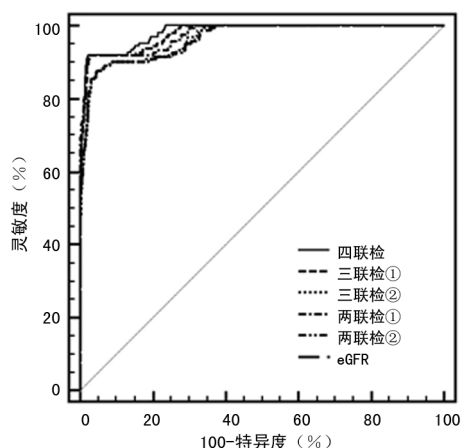


图 2 补充纳入 NGAL 和/或 HCY 后的 ROC 曲线分析图

表 3 关系密切指标对 NADKD 的 ROC 曲线分析

项目	AUC	界值	Se	Sp	YI	Z	P
ACR	0.588(0.557,0.618)	10.4	63.4	70.3	0.337	2.897	0.004
eGFR	0.960(0.947,0.971)	59.8	87.1	95.0	0.821	58.767	<0.01
NGAL	0.921(0.903,0.937)*	153.0	87.2	82.1	0.693	44.782	<0.01
HCY	0.802(0.777,0.826)	13.6	77.4	80.4	0.578	13.880	<0.01

* :P>0.05,与 eGFR 的 AUC 比较。

表 4 指南推荐指标在补充 NGAL 和/或 HCY 后诊断性能的比较

项目	AUC	Se	Sp	YI	Z	P
四联检	0.980(0.969,0.987)	92.1	97.7	0.898	112.280	<0.01
三联检①	0.978(0.967,0.986)	92.1	97.7	0.898	96.272	<0.01
三联检②	0.964(0.951,0.974)	87.8	95.4	0.832	66.070	<0.01
两联检①	0.976(0.965,0.984)	92.1	97.5	0.896	82.293	<0.01
两联检②	0.963(0.950,0.974)	87.8	95.3	0.831	64.164	<0.01
eGFR	0.960(0.947,0.971)	87.1	95.0	0.821	58.767	<0.01

表 5 NGAL 和 HCY 对 NADKD 的传统两联检结果分层风险分析

项目	NGAL 异常[n/n(%)]		分层风险分析			
	SDM	NADKD	OR	95%CI	Z	P
NGAL						
ACR<10 mg/gCr	133/459(29.0)	51/56(91.1)	25.00	9.76~64.03	6.709	<0.01
ACR \geq 10 mg/gCr	41/261(15.7)	86/95(90.5)	51.27	23.90~110.00	10.109	<0.01
合计	174/720(24.2)	137/151(90.7)	36.70	20.04~67.20	11.657	<0.01

续表 5 NGAL 和 HCY 对不同类型 DKD 的传统两联检结果分层风险分析

项目	NGAL 异常[n/n(%)]		分层风险分析			
	SDM	NADKD	OR	95%CI	Z	P
HCY						
ACR<10 mg/gCr	51/459(11.1)	40/56(71.4)	20.00	10.45~38.26	9.051	<0.01
ACR≥10 mg/gCr	54/261(20.7)	66/95(69.5)	8.72	5.14~14.81	8.018	<0.01
合计	105/720(14.6)	106/151(70.2)	11.71	7.75~17.69	12.685	<0.01

3 讨 论

NADKD 的发现,使得传统以蛋白尿为首选指征的 DKD 诊断模式受到挑战。研究证实,肾活检所观察到的肾小管间质和血管病变,是 NADKD 不同于典型 DKD 的病理学显著特征^[14],提示肾小管损伤可能是参与 NADKD 发生的重要因素。近年来,国际肾病组织开始关注肾小管损伤标志物对 $eGFR = 0 \sim 75 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的 DM 患者肾功能减退 20% 以上的预测价值^[15],可能正是在探寻如何运用肾小管损伤标志物来筛查 NADKD。据国内外研究报道,脂质异常一直在典型 DKD 早期发生和发展中占据重要的地位。DM 患者普遍存在脂质异常,其原因在于患者存在胰岛素结构或功能障碍,从而同时引起糖和脂质代谢异常^[16]。其中,致动脉粥样硬化的脂质成分增加,逐渐在肾脏微血管沉积,可引起动脉粥样硬化慢性损伤^[17],从而诱发 DKD。然而,肾小管损伤和脂质异常这两种典型 DKD 密切相关的重要因素,在 NADKD 发生和发展中占据怎样的地位,尚需进一步探讨及大量的临床实验加以验证。

本次试验选取了实验室常用的肾功能指标和脂代谢指标同时进行分析。单因素 Logistic 回归分析发现,所有观察指标均与 NADKD 有关联;但当考虑各个指标的相互影响时,仅 ACR、eGFR、NGAL 和 HCY 与 NADKD 有关联(均 $P < 0.05$)。就脂质异常而言,TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 异常对典型 DKD 发生和发展具有显著的促进作用,但在促进 NADKD 的发生和发展方面,却可能不具明显的优势;相反,长期被肾病学者们忽视而未纳入观察的、素有“新一代胆固醇”之称的 HCY,却稳健地显示出与 NADKD 发生的相关性。最近的动物实验研究发现,在 DKD 发生发展过程中,脂质代谢具有时相差异,HCY-蛋氨酸代谢在疾病早期就已经激活,而脂肪酸代谢在疾病后期才变化显著^[18]。由此可以推测,HCY 可能是参与 NADKD 发病机制的重要脂质成分,有可能成为 NADKD 发生潜在的标志物;而本次试验所观察的其他脂质成分,则可能与典型 DKD 的疾病进展和患者预后的关系密切,换言之,即可能更多地参与典型 DKD 的发病机制中。

目前,NADKD 诊断越来越受到临床重视。以国内专家建议,对于病史 5 年以上的 DM 患者,当 3~6 个月内 3 次实验室检测 2 次出现 $ACR < 30 \text{ mg/gCr}$ 且 $eGFR < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时,应考虑 NADKD 的发生。但在实际工作中,NADKD 患者 eGFR 结果常有波动,并不一定呈现出 3~6 个月内 3 次检测 eGFR 持续性逐渐降低,甚至还会发生本次试验观察到的某一次 eGFR 略高于 $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的现象。此时,临床医生该判断 NADKD 持续存在呢,还是疾病已向痊愈转归?虽然肾活检可以帮助临床医生进行判断,但肾活检不仅有创,而且受取材影响可能做出假阴性诊断。由此对实验室诊断能力提出严峻挑战。本次试验发现,肾小管损伤可能是 NADKD 发生最为重要的因素之一。分层风险分析显示,NGAL 对 NADKD 发生的危险性预测比 HCY 更高,特别是在 $ACR \geq 10 \text{ mg/gCr}$ 的高血糖患者中,其 OR(95%CI)高达 51.27(23.90~110.00)。这一结果提示,NGAL 检测有可能成为 NADKD 筛查的有效补充手段。进而,对 NADKD 关联指标的联合应用性能评价时发现,在 eGFR 检测的基础上,仅需补充纳入 NGAL,即可提高对 NADKD 的诊断性能,改善诊断灵敏度和特异度。而就此点而言,并非 HCY 所能比拟。由此可见,NGAL 检测在 NADKD 筛查方面具有一定的临床应用价值。

值得注意的是,ACR 对 NADKD 仍然具有一定的诊断性能,其在诊断性能最佳时的判断界值为 10.4 mg/gCr ,与 KIDGO 2012 版指南推荐的参考值上限 10 mg/gCr 极为接近。提示对于 ACR 水平长期处于 $10 \sim 30 \text{ mg/gCr}$ 之间的 DM 患者,应同时重视其 eGFR 和 NGAL 的变化,必要时可选择肾活检确诊,以确诊或排除 NADKD 发生的可能性。

综上所述,NADKD 可能具有不同于典型 DKD 的发病机制。就肾小管损伤和脂质异常这两个常见的致病因素而言,肾小管损伤可能在 NADKD 发生中占据着更为主导地位。要早期警觉 NADKD 的发生,临床还需重视 DM 患者肾小管损伤标志物的升高情况。

参考文献

- [1] KLIMONTOV V V, KORBUT A I. Normoalbuminuric chronic kidney disease in diabetes [J]. *Ter Arkh*, 2018, 90(10):94-98.
- [2] KRAMER H J, NGUYEN Q D, CURHAN G, et al. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus [J]. *JAMA*, 2003, 289(24):3273-3277.
- [3] MOTTL A K, MAUER M. Normoalbuminuric diabetic kidney disease in the U. S. population [J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(2):123-127.
- [4] CHEN C, WANG C, HU C, et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease [J]. *Front Med*, 2017, 11(3):310-318.
- [5] MOHAMMED E, ATRIS A, AL S I, et al. Clinical and laboratory findings of patients with diabetes undergoing kidney biopsy [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2018, 29(6):1290-1302.
- [6] HIRANO T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(9):771-782.
- [7] HWANG S, PARK J, KIM J, et al. Tissue expression of tubular injury markers is associated with renal function decline in diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(12):1704-1709.
- [8] MA L, LIU Q, JIANG Y W, et al. Genetically elevated circulating homocysteine concentrations increase the risk of diabetic kidney disease in Chinese diabetic patients [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4):2794-2800.
- [9] FISEHA T, TAMIR Z. Urinary markers of tubular injury in early diabetic nephropathy [J]. *Int J Nephrol*, 2016, 2016:1-10.
- [10] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019 [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(Suppl 1):S13-28.
- [11] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2019 [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(Suppl 1):S124-138.
- [12] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版) [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(10):833-853.
- [13] MOMIN M, JIA J, FAN F F, et al. Relationship between plasma homocysteine level and lipid profiles in a community-based Chinese population [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1):54.
- [14] EKINCI E I, JERUMS G, SKENE A, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11):3620-3626.
- [15] COLOMBO M, LOOKER H C, FARRAN B, et al. Serum kidney injury molecule 1 and (2)-microglobulin perform as well as larger biomarker panels for prediction of rapid decline in renal function in type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2019, 62(1):156-168.
- [16] FILIPPATOS T D, FLORENTIN M, GEORGOULA M, et al. Pharmacological management of diabetic dyslipidemia [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(2):187-200.
- [17] HAMMER S S, BUSIK J V. The role of dyslipidemia in diabetic retinopathy [J]. *Vision Res*, 2017, 139(SI):228-236.
- [18] MAGALHAES P, MISCHAK H, ZUERBIG P. Urinary proteomics using capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry for diagnosis and prognosis in kidney diseases [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2016, 25(6):494-501.