doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.11.016

尿铜蓝蛋白、肾损伤因子 1 与糖尿病肾病患者肾功能的关系及对预后不良的预测价值研究

董小伟[1] 房勃龙[1] 齐 琳[1] 郝 玉[2] 贾慧彦[2] 顾红兰[3] 朱永栋[2] 陈伟丽[1△]

（1 陆军第八十二集团军医院肾内科 河北 保定 071000；2 河北省正定县人民医院肾内科 河北 正定 050800；3 保定市第三中心医院肾内科 河北 保定 071000）

摘要 目的：探讨尿铜蓝蛋白（CP）、肾损伤因子 1（KIM-1）与糖尿病肾病（DKD）患者肾功能的关系及对预后不良的预测价值。**方法：**回顾性分析 2017 年 1 月～2019 年 1 月陆军第八十二集团军医院肾内科收治的 160 例 DKD 患者（DKD 组）的临床资料，随访 3 年，根据是否发展为终末期肾脏疾病（ESRD）分为预后不良组 42 例和预后良好组 118 例，另选取同期 56 例单纯 2 型糖尿病（T2DM）患者作为 T2DM 组和 47 例体检健康者作为对照组。采用微量法和酶联免疫吸附试验法检测尿 CP、KIM-1 水平，并计算尿白蛋白 / 肌酐比值（UACR）和估算肾小球滤过率（eGFR）。通过 Spearman 相关性分析 DKD 患者尿 CP、KIM-1 与 UACR、eGFR 的相关性，单因素和多因素 Logistic 回归分析 DKD 患者预后不良的影响因素，受试者工作特征（ROC）曲线分析尿 CP、KIM-1 对 DKD 患者预后不良的预测价值。**结果：**随访 3 年，160 例 DKD 患者有 42 例发展为 ESRD，预后不良发生率为 26.25%（42/160）。DKD 组尿 CP、KIM-1、UACR 高于 T2DM 组、对照组，eGFR 低于 T2DM 组、对照组（$P<0.05$）；T2DM 组尿 CP、KIM-1、UACR 高于对照组，eGFR 低于对照组（$P<0.05$）。Spearman 相关性分析显示，DKD 患者尿 CP、KIM-1 与 UACR 呈正相关（P 均 <0.001），与 eGFR 呈负相关（P 均 <0.001）。多因素 Logistic 回归分析显示，高血压、DKD 分期 4 期和糖化血红蛋白（HbA1c）（较高）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）（较高）、UACR（较高）、尿 CP（较高）、尿 KIM-1（较高）为 DKD 患者预后不良的独立危险因素（$P<0.05$），eGFR（较高）为独立保护因素（$P<0.05$）。ROC 曲线分析显示，尿 CP、KIM-1 联合预测 DKD 患者预后不良的曲线下面积大于各指标单独预测。**结论：**DKD 患者尿 CP、KIM-1 升高与肾功能降低和预后不良密切相关，尿 CP、KIM-1 联合预测 DKD 患者预后不良的价值较高。

关键词：糖尿病肾病；铜蓝蛋白；肾损伤因子 1；肾功能；预后；预测价值

中图分类号：R587.2；R692 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2023）11-2083-06

Injury Molecule-1 and Renal Function in Patients with Diabetic Kidney Disease and Their Predictive Value for Poor Prognosis

DONG Xiao-wei[1], FANG Bo-long[1], QI Lin[1], HAO Yu[2], JIA Hui-yan[2], GU Hong-lan[3], ZHU Yong-dong[2], CHEN Wei-li[1△]

(1 Department of Nephrology, Army 82nd Group Military Hospital, Baoding, Hebei, 071000, China; 2 Department of Nephrology, Zhengding County People's Hospital of Hebei Province, Zhengding, Hebei, 050800, China; 3 Department of Nephrology, Baoding Third Central Hospital, Baoding, Hebei, 071000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between urinary ceruloplasmin (CP) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) and renal function in patients with diabetic kidney disease (DKD) and their predictive value for poor prognosis. **Methods:** The clinical data of 160 patients with DKD who were admitted to Department of Nephrology, Army 82nd Group Military Hospital from January 2017 to January 2019 (DKD group) were retrospectively analyzed, and they were followed up for 3 years, according to whether they developed end-stage renal disease (ESRD), they were divided into poor prognosis group with 42 cases and good prognosis group with 118 cases. And another 56 patients with pure type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the same period were selected as the T2DM group and 47 healthy individuals on physical examination as the control group. Urinary CP and KIM-1 levels were measured by microscopic method and enzyme-linked immunosorbent assay, and urinary albumin to creatinine ratio (UACR) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were calculated. Spearman correlation was used to analyze the correlation between urinary CP and KIM-1 and UACR and eGFR in patients with DKD. Univariate and multivariate Logistic regression were used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with DKD. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of urinary CP and KIM-1 for poor prognosis in patients with DKD. **Results:** After 3 years of follow-up, 42 cases of 160 patients with DKD developed ESRD, and the incidence of poor prognosis was 26.25% (42/160). Urinary CP, KIM-1 and UACR in the DKD group were higher than those in the T2DM group and

作者简介：董小伟（1975-），女，本科，副主任医师，主要从事肾病临床诊治工作，E-mail: dxw252@163.com

△ 通讯作者：陈伟丽（1972-），女，本科，副主任医师，主要从事糖尿病肾病方向的研究，E-mail: xingyechenshupo@163.com

（收稿日期：2022-10-21 接受日期：2022-11-17）

control group, and eGFR was lower than that in the T2DM group and control group (P<0.05). Urinary CP, KIM-1 and UACR in the T2DM group were higher than those in the control group, and eGFR was lower than that in the control group (P<0.05). Spearman correlation analysis showed that urinary CP and KIM-1 were positively correlated with UACR (all P<0.001), and negatively correlated with eGFR (all P<0.001). Multivariate Logistic regression analysis showed that hypertension, DKD stage 4, glycosylated hemoglobin (HbA1c) (higher), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (higher), UACR (higher), CP (higher), KIM-1 (higher) were independent risk factors for poor prognosis in patients with DKD(P<0.05), the eGFR (higher) was an independent protective factor(P<0.05). ROC curve analysis showed that the area under curve of urinary CP and KIM-1 in predicting poor prognosis of patients with DKD was greater than that of each indicator alone. **Conclusion:** Elevated urinary CP and KIM-1 in patients with DKD are closely associated with reduced renal function and poor prognosis, and the combination of urinary CP and KIM-1 has a high value in predicting the poor prognosis of patients with DKD.

Key words: Diabetic kidney disease; Ceruloplasmin; Kidney injury molecule-1; Renal function; Prognosis; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R587.2; R692 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2023)11-2083-06

前言

我国是全球糖尿病患者最多的国家，2021 年中国心血管健康与疾病报告显示，我国成人糖尿病患病率为 11.2%，目前中国大陆成人糖尿病人数高达 1.298 亿，其中 90%为 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）[1]。糖尿病带来的危害是系统性的，糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）是糖尿病引起的一种慢性肾脏病，以持续白蛋白尿排泄增加和 / 或肾小球滤过率进行性下降为主要临床特征，最终可发展为终末期肾脏疾病（end-stage renal disease，ESRD），大多数患者仅能依靠透析维系生命，是糖尿病患者预后不良及死亡的主要原因之一[2]。目前 DKD 的早期诊断已趋近完善，国内外指南推荐使用尿白蛋白 / 肌酐比值（urinary albumin to creatinine ratio，UACR）和估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）进行 DKD 诊断和分期[3,4]。DKD 发病机制尚未完全明确，部分患者进展为 ESRD，严重降低患者预后，因此还应加强早期对 DKD 患者肾功能和预后的评估，以促进患者预后改善[5]。铜蓝蛋白（ceruloplasmin，CP）是一种转运铜的血清蛋白，尿液中含量极少，但肾损伤早期肾小球基底膜电荷选择性改变则会导致尿 CP 增加[6]。肾损伤因子 1（kidney injury molecule-1，KIM-1）是一种跨膜蛋白，在正常肾组织中微表达，当肾功能受损时表达显著增强，能敏感反映肾损伤[7]。已有研究报道，尿 CP、KIM-1 可作为 DKD 诊断指标[8,9]，但关于尿 CP、KIM-1 与 DKD 患者肾功能和预后的关系鲜少报道，本研究就此探讨尿 CP、KIM-1 与 DKD 患者肾功能的关系及对预后不良的预测价值，报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2017 年 1 月～2019 年 1 月陆军第八十二集团军医院肾内科收治的 160 例 DKD 患者（DKD 组）的临床资料，其中男 91 例，女 69 例；年龄 36～89（59.18± 10.72）岁；体质指数 17.6～27.2（22.51± 1.83）kg/m^2；DKD 病程：3～9[6.00（5.25，7.00）]年；根据《糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)》DKD 分期[10]：39 例 1 期（有肾脏损害，eGFR≥90 mL/min/1.73 m^2）、55 例 2 期（有肾脏损害，eGFR 60～89 mL/min/1.73 m^2）、47 例 3 期（有或无肾脏损害，eGFR 30～59 mL/min/1.73 m^2）、19 例 4 期（有或无肾脏损害，eGFR 15～29 mL/min/1.73 m^2）。选取同期收治的 56 例单纯 T2DM 患者为 T2DM 组，其中男 31 例，女 25 例；年龄 32～84（60.17± 7.54）岁；体质指数 18.1～28.3（22.54± 1.92）kg/m^2。纳入标准：① T2DM 患者符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》[11]诊断标准；② DKD 患者符合《糖尿病肾病防治专家共识 (2014 年版)》[10] 诊断标准：eGFR＜60 mL/min/1.73 m^2 3 个月以上，随机 UACR≥30 mg/g 且 3～6 个月内至少 2 次 UACR≥30 mg/g，肾活检符合 DKD 病理改变；③ 年龄≥18 岁；④ DKD 患者 DKD 分期 1～4 期；⑤ 临床资料完整。排除标准：① 1 型糖尿病；② 原发性肾病或其他因素继发性肾病；③ 近 3 个月急慢性感染；④ 合并造血、免疫、神经系统损害；⑤ 恶性肿瘤；⑥ 合并甲状腺、甲状旁腺、肾上腺等其他内分泌疾病；⑦ 近 6 个月免疫抑制剂、激素使用史。另选取同期在陆军第八十二集团军医院进行体检的 47 例志愿者为对照组，其中男 27 例，女 20 例；年龄 27～82（60.17± 8.17）岁；体质指数 18.7～27.0（22.17± 1.56）kg/m^2；3 组受检者一般资料比较无差异（P＞0.05），具有可比性。本研究经陆军第八十二集团军医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集 DKD 患者临床资料，包括（性别、年龄、体质指数、DKD 病程、病史、DKD 分期），入院次日清晨收集血液样本送检，包括空腹血糖、糖化血红蛋白（glycated hemoglobin，HbA1c）、血脂四项[总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）]、血尿酸。

1.2.2 肾功能指标和尿 CP、KIM-1 检测 收集 DKD 组、T2DM 组入院次日清晨第一次尿液和空腹静脉血各 5 mL，收集对照组体检时尿液和空腹静脉血各 5 mL，尿液标本 3000 r/min 离心 20 min（半径 10 cm）后收集上清液，血液标本本 3000 r/min 离心 10 min（半径 10 cm）后收集上清液置于 -80℃冰箱中保存至检测。采用核素稀释质谱法检测血肌酐，分光光度法检测尿肌酐，免疫比浊法检测尿白蛋白，微量法检测尿 CP，酶联免疫吸附试验法检测尿 KIM-1，以上试剂盒均购自上海梵态生物科技有限公司。计算 UACR（mg/g）＝尿白蛋白（mg/L）/ 尿肌酐（g/L），并根据简化肾脏病膳食改善公式[10]计算

eGFR(mL/min/1.73 m^2)=[186× 血肌酐(mg/dL)]-(1.154× 年龄)-0.203× 0.742(女性)。

1.3 随访和分组

DKD 患者入院后接受治疗,出院后通过门诊或电话随访 3 年,统计 ESRD(DKD 分期 5 期:有或无肾脏损害,eGFR<15 mL/min/1.73 m^2 或透析)[10]发生率,根据是否发展为 ESRD 分为预后不良组与预后良好组。

1.4 统计学分析

选用 SPSS28.0 统计学软件,计数资料以例(%)表示行 x^2 检验;计量资料符合正态分布以($\bar{x}\pm s$)表示行 t 检验,偏态分布以 M(P_{25},P_{75})表示,行 U 或 H 检验,多组间两两比较行 U 检验;Spearman 相关性分析 DKD 患者尿 CP、KIM-1 与肾功能的相关性;单因素和多因素 Logistic 回归分析 DKD 患者预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析尿 CP、KIM-1 对 DKD 患者预后不良的预测价值;P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组尿 CP、KIM-1 和肾功能指标比较

DKD 组尿 CP、KIM-1、UACR 均高于 T2DM 组、对照组,eGFR 低于 T2DM 组、对照组(P<0.05);T2DM 组尿 CP、KIM-1、UACR 高于对照组,eGFR 低于对照组(P<0.05)。见表1。

表 1 三组尿 CP、KIM-1 和肾功能指标比较[M(P_{25},P_{75})]

Table 1 Comparison of urinary CP, KIM-1 and renal function indicators in the three groups[M(P_{25},P_{75})]

Groups	n	CP(ng/mL)	KIM-1(ng/mL)	UACR(mg/g)	eGFR(mL/min/1.73 m^2)
DKD group	160	85.27(58.78,104.47)[ab]	1.58(0.84,2.47)[ab]	120.78(89.66,150.01)[ab]	69.45(56.51,82.02)[ab]
T2DM group	56	16.15(8.37,26.28)[a]	0.93(0.46,1.52)[a]	13.86(10.32,18.66)[a]	97.96(80.63,122.55)[a]
Control group	47	11.70(3.60,16.26)	0.76(0.24,1.08)	8.09(4.76,12.67)	114.07(107.52,121.23)
H	-	172.078	45.455	188.800	137.315
P	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with the control group, [a]P<0.05. Compared with the T2DM group, [b]P<0.05.

2.2 DKD 患者尿 CP、KIM-1 与肾功能的相关性

Spearman 相关性分析显示,DKD 患者尿 CP、KIM-1 与 UACR 呈正相关,与 eGFR 呈负相关(P<0.05)。见表 2。

表 2 DKD 患者尿 CP、KIM-1 与肾功能的相关性

Table 2 Correlation between urinary CP, KIM-1 and renal function in patients with DKD

Renal function indicators	CP		KIM-1	
	r_s	P	r_s	P
UACR	0.631	<0.001	0.641	<0.001
eGFR	-0.699	<0.001	-0.684	<0.001

2.3 DKD 患者预后不良的单因素分析

随访 3 年,160 例 DKD 患者有 42 例发展为 ESRD,预后不良发生率为 26.25%(42/160)。单因素分析显示,预后不良组年龄大于预后良好组,DKD 病程长于预后良好组,高血压比例、DKD 分期 4 期比例和 HbA1c、LDL-C、血肌酐、血尿酸、UACR、CP、KIM-1 水平高于预后良好组,eGFR 低于预后良好组(P<0.05)。见表 3。

2.4 DKD 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

以年龄、DKD 病程、高血压、DKD 分期、HbA1c、LDL-C、血肌酐、血尿酸、UACR、eGFR、CP、KIM-1 为自变量(均原值输入),是否发生预后不良(预后不良为 "1";预后良好为 "0")为因变量,多因素 Logistic 回归分析显示,高血压、DKD 分期 4 期和 HbA1c(较高)、LDL-C(较高)、UACR(较高)、尿 CP(较高)、尿 KIM-1(较高)为 DKD 患者预后不良的独立危险因素,eGFR(较高)为独立保护因素(P<0.05)。见表 4。

2.5 尿 CP、KIM-1 对 DKD 患者预后不良的预测价值

ROC 曲线分析显示,尿 CP、KIM-1 单独与联合预测 DKD 患者预后不良的曲线下面积分别为 0.790、0.781、0.876。见表 5 和图 1。

3 讨论

DKD 是糖尿病引起的一种肾脏结构损伤和功能障碍,近年来随着糖尿病发病率的增加,DKD 已成为我国中老年人 ESRD 发生的首要病因,透析患者 5 年生存率仅 50%,相比非糖尿病患者,因 DKD 透析的糖尿病患者死亡率增加 3 倍,严重危害患者生命健康,也给社会经济发展带来了沉重负担[5,12]。因此早期诊断、预防和延缓 DKD 发生发展对改善患者生活质量和预后具有重要意义。

肾功能降低是 DKD 的主要表现之一,UACR 和 eGFR 是反映肾功能的主要指标,分别反映白蛋白尿排泄增加与肾小球滤过率下降[5]。本研究结果显示,相比对照组和 T2DM 组,DKD 组 UACR 显著升高而 eGFR 显著降低,说明 DKD 患者肾功能明显降低,多因素 Logistic 回归分析也证实 UACR 和 eGFR 与 DKD 患者预后有关。结果还显示,相比对照组,T2DM 组

表 3 DKD 患者预后不良的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of poor prognosis in patients with DKD

Factors	Poor prognosis group (n=42)	Good prognosis group (n=118)	x^2/t/U	P
Gender(male/female)	23/19	68/50	0.104	0.747
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	63.21± 11.02	57.74± 10.28	2.909	0.004
Body mass index(kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	22.05± 1.56	22.67± 1.88	-1.914	0.057
DKD course(years, $\bar{x}\pm s$)	7.00(5.75,8.00)	6.00(5.00,7.00)	2.065	0.039
Medical history[n(%)]				
Hypertension	15(35.71)	15(12.71)	10.758	0.001
Hyperlipidemia	5(11.90)	9(7.63)	0.275	0.600
DKD stage 4	11(26.19)	8(6.78)	9.375	0.001
Fasting plasma glucose[mmol/L, M(P_{25}, P_{75})]	9.73(8.72,10.33)	9.29(8.30,9.90)	1.920	0.055
HbA1c[%, M(P_{25}, P_{75})]	7.86(6.63,9.12)	7.32(6.36,8.09)	2.690	0.007
Total cholesterol(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.06± 1.37	4.75± 1.28	1.323	0.188
Triglycerides(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.78± 0.42	1.74± 0.33	0.626	0.532
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.04± 0.21	1.08± 0.22	-1.153	0.250
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.85± 0.34	2.65± 0.40	2.889	0.004
Serum creatinine(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	165.66± 52.55	146.76± 47.92	2.139	0.034
Blood uric acid[μmol/L, M(P_{25}, P_{75})]	349.50 (294.40,393.89)	327.07 (279.43,357.06)	2.063	0.039
UACR[mg/g, M(P_{25}, P_{75})]	150.00 (119.41,181.20)	114.40(83.73,140.52)	4.407	<0.001
eGFR[ml/min/1.73 m^2, M(P_{25}, P_{75})]	62.20(45.36,69.68)	75.00(59.98,84.55)	4.547	<0.001
CP[ng/ml, M(P_{25}, P_{75})]	107.39(85.24,134.30)	76.33(52.65,95.01)	5.575	<0.001
KIM-1[ng/ml, M(P_{25}, P_{75})]	2.33(1.65,3.38)	1.23(0.56,2.23)	5.393	<0.001

表 4 DKD 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of poor prognosis in patients with DKD

Variable	β	SE	Wald x^2	P	OR	95%CI
Hypertension	1.314	0.500	6.914	0.009	3.722	1.397～9.916
DKD stage 4	1.621	0.585	7.679	0.006	5.061	1.607～15.932
HbA1c(higher)	0.487	0.193	6.343	0.012	1.627	1.114～2.377
LDL-C(higher)	0.491	0.178	3.976	0.046	1.634	1.153～2.316
UACR(higher)	0.021	0.011	7.679	0.006	1.021	1.000～1.042
eGFR(higher)	-0.083	0.028	8.943	0.003	0.920	0.871～0.972
Urinary CP(higher)	0.046	0.015	9.899	0.002	1.048	1.018～1.078
Urinary KIM-1(higher)	1.023	0.219	13.610	<0.001	2.781	1.811～4.270

表 5 尿 CP、KIM-1 单独与联合预测 DKD 患者预后不良的价值

Table 5 The value of urinary CP and KIM-1 alone and in combination in predicting poor prognosis in patients with DKD

Indicators	Area under curve	95%CI	Cutoff value	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index
CP	0.790	0.719～0.850	120.47 ng/mL	42.86	98.31	0.412
KIM-1	0.781	0.708～0.842	1.38 ng/mL	90.48	54.24	0.447
Two combine	0.876	0.815～0.923	-	83.33	79.66	0.630

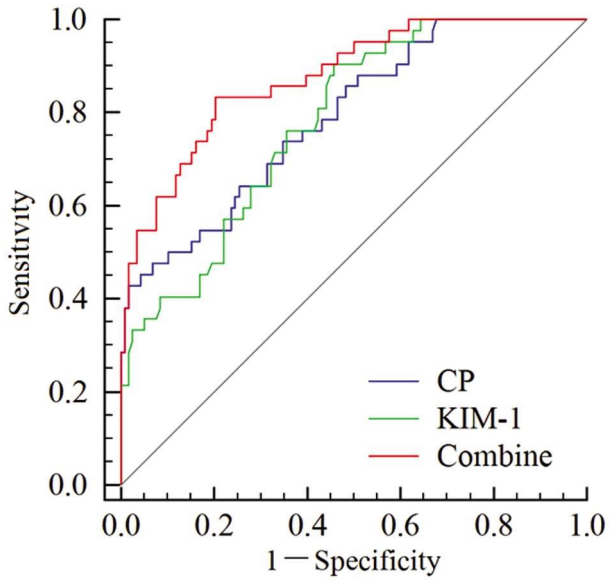

图 1 尿 CP、KIM-1 单独与联合预测 DKD 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting poor prognosis of patients with DKD by urine CP and KIM-1 alone and combine

UACR 水平显著升高而 eGFR 显著降低，提示 T2DM 患者也存在明显肾功能损害，分析可能与长期高血糖能通过多种因素相互作用导致肾功能损害，而该部分患者还未发展至 DKD[13-15]。事实上，在糖尿病早期高血糖就能使钠 - 葡萄糖协同转运加强，导致近端肾小管对葡萄糖和钠的重吸收增强，引起肾脏致密斑处 Na^+ 浓度降低，并通过管球反馈导致 eGFR 下降[16]。CP 是一种较白蛋白携带更多负电荷的蛋白质，参与运送血浆中 95%的铜和协助铁吸收与利用，同时在不同条件下 CP 还能发挥氧化与抗氧化活性[17]。自 1995 年日本学者 Yamazaki 等[18]首次报道糖尿病患者尿 CP 排泄率和清除率随着白蛋白尿进展而增加以来，已有多名学者提出尿 CP 与肾脏疾病有关[19,20]。肾小球滤过膜各层含有许多带负电荷的物质，这些物质组成的电荷屏障是肾小球过滤屏障的重要组成部分，当负电荷减少时，即使滤过屏障完整也可导致大分子血浆蛋白滤过，肾功能受损时肾小球基底膜电荷选择性改变导致负电荷减少，导致白蛋白等阴电荷蛋白漏出，进而引起尿白蛋白[21]。CP 的等电位为 4.4，较白蛋白的等电位 4.8～5.2 更偏酸性，故 CP 在肾小球基底膜电荷选择性改变时更易漏出，且携带更多负电荷的 CP 更不易被肾小管重吸收，因此有学者认为，尿 CP 可能是肾脏疾病潜在的新型尿液生物标志物[22]。本研究结果显示，DKD 组尿 CP 水平高于 T2DM 组、对照组，T2DM 组尿 CP 水平高于对照组，分析是 T2DM 患者和 DKD 患者均存在肾功能损伤，导致肾小球基底膜电荷选择性改变引起尿 CP 水平升高，DKD 患者由于肾功能下降更严重，因此尿 CP 水平较 T2DM 组更高。本研究中 DKD 患者尿 CP 水平与 UACR 呈正相关，与 eGFR 呈负相关，也说明尿 CP 水平随着肾功能降低而升高。本研究结果还显示，尿 CP 水平升高是 DKD 患者预后不良的独立危险因素，分析原因是尿 CP 水平越高反映 DKD 患者肾功能越差，因此更易进展为 ESRD。

KIM-1 是免疫球蛋白超家族的一种Ⅰ型跨膜糖蛋白，参与肾脏损伤和修复，生理状态下肾脏中 KIM-1 表达极微，当肾脏受损后数小时内，广泛表达于近端小管上皮细胞的腔面、纤维区域、炎症区域，并在金属基质蛋白酶作用下从损伤细胞中脱落进入尿液，因此检测尿液中 KIM-1 能反映肾损伤情况[23]。研究表明，健康人群尿液中几乎检测不到 KIM-1，而糖尿病和蛋白尿患者尿液中 KIM-1 显著增加[24]。同时研究表明，相比传统血肌酐、血尿酸等肾功能在肾受到实质性损伤后才显著表达，且易受年龄、性别、营养、活动等因素影响，KIM-1 在肾脏受到轻微损伤后即可在短时间内大量表达，且不受其他因素影响，因此被认为是反映肾损伤的可靠标志物之一[25]。本研究结果显示，对照组、T2DM 组、DKD 组尿 KIM-1 水平依次升高，符合既往研究报道[9]，分析是 T2DM 患者和 DKD 患者肾功能损害依次加重，导致尿 KIM-1 水平依次升高。结果显示，DKD 患者尿 KIM-1 水平与 UACR 呈正相关，与 eGFR 呈负相关，也说明尿 KIM-1 水平随着肾功能降低而升高。本研究结果显示，尿 KIM-1 水平升高是 DKD 患者预后不良的独立危险因素，说明尿 KIM-1 可能成为 DKD 患者预后评估指标，分析是尿 KIM-1 水平升高直接反映 DKD 患者肾功能损害进一步加重，因此更易发展为 ESRD。

本研究结果还显示，高血压、DKD 分期 4 期和 HbA1c、LDL-C 升高也能独立影响 DKD 患者预后，分析是高血压能通过增强交感活性、损伤血管内皮、增加肾小球囊内压等机制损伤肾功能，随着 DKD 进展会进一步增强交感活性和钠水潴留，导致高血压进一步加重，形成恶性循环，因此合并高血压的 DKD 患者更易进展为 ESRD[26]。DKD 分期 4 期的患者肾小球滤过率呈显著下降趋势，部分患者可出现大量蛋白尿、高血压、水肿即 DKD 三联征，肾损伤几乎不可逆转，因此进展为 ESRD 风险更高 [27]。持续性高血糖是 DKD 发生发展的始动因素，HbA1c 作为评估血糖控制水平的重要指标，HbA1c 越高反映 DKD 患者血糖控制不佳，会加剧持续性高血糖对肾脏的影响，因此预后更差[28]。脂代谢紊乱在 DKD 发生发展中发挥重要作用，LDL-C 是负责运载胆固醇进入组织细胞的脂蛋白颗粒，LDL-C 升高能通过自噬、内质网应激、炎症反应、氧化应激等损伤足细胞、细胞外基质和肾纤维化，导致 DKD 进一步发展[29,30]。最后本研究通过绘制 ROC 曲线发现，尿 CP、KIM-1 单独与联合预测 DKD 患者预后不良的曲线下面积分别为 0.790、0.781、0.876，联合预测 DKD 患者预后不良的曲线下面积更大，说明尿 CP、KIM-1 水平均可能成为 DKD 患者预后不良的辅助预测指标，且联合检测尿 CP、KIM-1 水平能更有效地预测 DKD 患者预后不良，指导临床制定相应对策。

综上所述，DKD 患者尿 CP、KIM-1 水平升高，与肾功能降低和预后不良密切相关，尿 CP、KIM-1 水平可能成为 DKD 患者预后不良的辅助预测指标，且二者联合预测 DKD 患者预后不良的价值较高，但本研究结果仍需多中心研究验证。

参 考 文 献(References)

[1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578

[2] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 255-304

[3] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南 (2021 年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(4): 388-410

[4] Comai G, Malvi D, Angeletti A, et al. Histological Evidence of Diabetic Kidney Disease Precede Clinical Diagnosis [J]. Am J Nephrol, 2019, 50(1): 29-36

[5] 张俊清, 苏白海, 张捷, 等. 糖尿病肾脏疾病早期预测与诊断专家共识[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(6): 522-532

[6] Gudehithlu KP, Hart P, Joshi A, et al. Urine exosomal ceruloplasmin: a potential early biomarker of underlying kidney disease[J]. Clin Exp Nephrol, 2019, 23(8): 1013-1021

[7] Kapoula GV, Kontou PI, Bagos PG. Diagnostic Performance of Biomarkers Urinary KIM-1 and YKL-40 for Early Diabetic Nephropathy, in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(11): 909

[8] 谢英才, 邓碧坚, 支李金. 尿铜蓝蛋白、血清胱抑素 C、视黄醇结合蛋白联合检测在早期糖尿病肾病中的诊断价值[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(16): 4529-4530

[9] 屈晓威, 赵冬, 冯莉莉, 等. 尿 ZAG、KIM-1 和 NGAL 联合检测在糖尿病肾病诊断中的临床价值 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(23): 2558-2561

[10] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801

[11] 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]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42

[12] Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, et al. Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future [J]. Diabetes Metab J, 2021, 45(1): 11-26

[13] 李攀红, 蒲涛, 于泓. 糖尿病肾病肾小管上皮细胞脂质代谢紊乱的研究进展[J]. 海南医学, 2021, 32(8): 1030-1035

[14] Pérez-Morales RE, Del Pino MD, Valdivielso JM, et al. Inflammation in Diabetic Kidney Disease[J]. Nephron, 2019, 143(1): 12-16

[15] 张尚维, 李明星, 赵蕊, 等. 糖尿病肾病发生的氧化应激机制及抗氧化治疗的研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(8): 634-640

[16] Khoo CM, Deerochanawong C, Chan SP, et al. Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in Asian patients with type 2 diabetes and kidney disease: An Asian perspective and expert recommendations[J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(2): 299-317

[17] 王天城. 铜代谢相关蛋白及关联疾病研究进展 [J]. 福建医科大学学报, 2022, 56(1): 82-87

[18] Yamazaki M, Ito S, Usami A, et al. Urinary excretion rate of ceruloplasmin in non-insulin-dependent diabetic patients with different stages of nephropathy [J]. Eur J Endocrinol, 1995, 132(6): 681-687

[19] 赵旭冉, 李明喜. 尿铜蓝蛋白在糖尿病肾病早期诊断中的作用研究进展[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2017, 15(2): 5-7

[20] Urrego-Callejas T, Álvarez SS, Arias LF, et al. Urinary levels of ceruloplasmin and monocyte chemoattractant protein-1 correlate with extra-capillary proliferation and chronic damage in patients with lupus nephritis[J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(5): 1853-1859

[21] 严瑞红, 卢宏柱. 微小病变病蛋白尿产生的机制研究进展[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(22): 3824-3827

[22] Hellemons ME, Kerschbaum J, Bakker SJ, et al. Validity of biomarkers predicting onset or progression of nephropathy in patients with Type 2 diabetes: a systematic review [J]. Diabet Med, 2012, 29(5): 567-577

[23] 李绍梅, 薛雯, 温文龙, 等. 原发性肾病综合征合并急性肾损伤患者尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白和肾损伤因子 1 的变化及其意义[J]. 中国综合临床, 2013, 29(12): 1287-1290

[24] Abdelraheem S, Ahmed N, Zahran FE, et al. Diagnostic performance of kidney injury molecule-1 for detection of abnormal urinary albumin-to-creatinine ratio in type 2 diabetes mellitus [J]. J Immunoassay Immunochem, 2021, 42(6): 1954947

[25] 肖燎原, 盛珺, 孙丽君, 等. 急性肾损伤早期诊断生物标志物研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(16): 3183-3185

[26] Yamazaki D, Hitomi H, Nishiyama A. Hypertension with diabetes mellitus complications[J]. Hypertens Res, 2018, 41(3): 147-156

[27] 糖尿病肾病多学科诊治与管理共识专家组. 糖尿病肾病多学科诊治与管理专家共识[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(5): 522-527

[28] 李苏艳, 杨修军, 游庆华. 血清 HbA1C、ACR 与 2 型糖尿病早期肾脏损害的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(4): 589-592, 596

[29] Brennan E, Kantharidis P, Cooper ME, et al. Pro-resolving lipid mediators: regulators of inflammation, metabolism and kidney function[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(11): 725-739

[30] 陈馨韵, 尹清华, 付平. 脂代谢紊乱在糖尿病肾病发病机制中的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(9): 771-778