尿液 NGAL，Kim-1 及 CTGF 水平与糖尿病早期肾损伤的相关性研究

何晓一[a]，刘彦君[a]，庞晓宁[a]，梁君蓉[b]

（中国人民解放军联勤保障部队第九八七医院 a. 内分泌科；b. 消化内科，陕西宝鸡 721000）

摘 要：目的 探讨尿结缔组织生长因子（connective tissue growth factor，CTGF）、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin，u-NGAL）和尿肾损伤分子 1（kidney injury molecule-1，Kim-1）判断糖尿病早期肾损伤的价值。**方法** 收集 2019 年 10 月～2020 年 10 月中国人民解放军联勤保障部队第九八七医院 84 例糖尿病患者作为研究对象，84 例患者中单纯糖尿病（糖尿病组）28 例，糖尿病并发早期肾损伤（糖尿病早期肾损伤组）30 例及临床糖尿病肾病阶段（临床糖尿病肾病组）26 例。比较三组患者 u-NGAL，Kim-1 及 CTGF 水平。分析 u-NGAL，Kim-1 及 CTGF 与 UACR 水平的相关性，分析 u-NGAL，Kim-1 及 CTGF 判断早期肾损伤的价值。**结果** 尿清蛋白 / 肌酐比率（urinary microalbumin/creatinine ratio，UACR）与 u-NGAL 和 CTGF 呈显著正相关性（r=0.39，0.41；均 P<0.01），UACR 与 Kim-1 无显著相关性（r=0.13，P=0.21）。受试者工作曲线（receiver operating characteristic，ROC）分析显示 u-NGAL，Kim-1 及 CTGF 联合预测概率判断早期肾损伤的 AUC 为 0.86（SE=0.05，95%CI=0.71~0.91，P=0.01）。u-NGAL，Kim-1 及 CTGF 联合检测预测糖尿病早期肾损伤的 AUC 值高于单项检测（Z=–1.972，–2.021，–2.817；均 P<0.05）。**结论** u-NGAL，Kim-1 及 CTGF 联合预测有助于提高糖尿病早期肾损伤检出率。

关键词：糖尿病；肾损伤；尿结缔组织生长因子；尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白；尿肾损伤分子 1
中图分类号：R446.122；R587.1 **文献标识码：**A **文章编号**：1671-7414（2021）03-076-04
doi:10.3969/**j.issn.**1671-7414.2021.03.017

Research of the Correlation between the Levels of NGAL, Kim-1 and CTGF in Urine and Early Renal Injury in Diabetes Mellitus

HE Xiao-yi[a], LIU Yan-jun[a], PANG Xiao-ning[a], LIANG Jun-rong[b]

(a.*Department of Endocrinology*;b.*Department of Gastroenterology*, No. 987 *Hospital of the Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army*, *Shaanxi Baoji* 721000, *China*)

Abstract : Objective To study the value of the connective tissue growth factor (CTGF), urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (u-NGAL) and kidney injury molecule-1(Kim-1) to judge the early renal injury in diabetes mellitus. **Methods** 84 patients with diabetes mellitus were collected from the 987 Hospital of the Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army from October 2019 to October 2020. There were 28 cases of simple diabetes mellitus (diabetic group), 30 cases of diabetes mellitus with early renal injury (diabetic early renal injury group) and 26 cases of clinical diabetic nephropathy (clinical diabetic nephropathy group) among the 84 patients.The levels of u-NGAL, Kim-1 and CTGF were compared among the three groups,the correlation of u-NGAL, Kim-1 and CTGF with UACR were analyzed, and the value of u-NGAL, Kim-1 and CTGF in the diagnosis of early renal injury were analyzed. **Results** The urinary microalbumin/creatinine ratio(UACR) were positively correlated with u-NGAL and CTGF (r = 0.39, 0.41, all P< 0.01), and there was no significant correlation between UACR and Kim-1 (r = 0.13, P=0.21).The receiver operating characteristic (ROC) analysis showed that the area under curve (AUC) of combined prediction probability of u-NGAL, Kim-1 and CTGF to predict the early renal injury was 0.86(SE = 0.05, 95% CI = 0.71~0.91, P = 0.01).The AUC of combined detection of u-NGAL, Kim-1 and CTGF to diagnose the early renal injury in diabetes mellitus were higher than that of single detection (Z=–1.972,–2.021,–2.817, all P<0.05). **Conclusion** The combined prediction of u-NGAL, Kim-1 and CTGF can help to improve the detection rate of renal injury in patients with early diabetic.

Keywords: diabetes mellitus; kidney injury;connective tissue growth factor(CTGF);urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin(u-NGAL), kidney injury molecule-1(Kim-1)

糖尿病是中老年常见病，调查发现糖尿病发病 率呈加速增长趋势[1]。随着糖尿病进展，可累及心

作者简介：何晓一（1980–），女，本科，主治医师，研究方向：内分泌糖尿病代谢，E-mail:baojihexiaoyi@163.com。
通讯作者：梁君蓉（1969–），女，医学硕士，副主任医师，研究方向：消化系统疾病内科诊治，E-mail:laomao691004@sina.com。

血管、肾脏等其他组织器官，糖尿病早期肾损伤多因微血管病变引起，可造成终末期肾病等严重后果。保守治疗对延缓病情具有重要价值，但对于已发生肾小球硬化或肾小管间质纤维化的患者，药物治疗已不能扭转上述病变[2-3]。因而，如何早期预防糖尿病肾损伤成为临床关注焦点。目前，尿清蛋白/肌酐比率（urinary microalbumin/creatinine ratio，UACR）是判断早期肾损伤的依据[4]，但报道发现UACR存在一定的假阴性结果[5]。有学者提出联合检测血清标记物可能有助于糖尿病早期肾损伤的筛查[6]，但有关联合检测的应用尚未形成规范性意见。本研究收集糖尿病患者尿液作为实验标本，分析尿结缔组织生长因子（connective tissue growth factor，CTGF）、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin, u-NGAL）和尿肾损伤分子1（kidney injury molecule-1，Kim-1）在判断糖尿病早期肾损伤中的价值。报道如下。

1 材料与方法

1.1 *研究对象* 收集2019年10月~2020年10月我院84例糖尿病患者作为研究对象，根据UACR水平将84例患者分为三组。其中UACR<30mg/g者28例，为糖尿病组。UACR 30~300mg/g者30例，为糖尿病早期肾损伤组。UACR >300mg/g者26例，为临床糖尿病肾病组[7]。

纳入标准：①糖尿病诊断参照2017版指南标准[8]；②均在本院接受规范诊疗；③均签署知情同意书。

排除标准：①并发有肾小球肾炎、肾病综合性或其他可引起尿蛋白水平异常疾病；②并发泌尿系肿瘤者；③正在接受其他研究项目者。

1.2 *仪器与试剂* 采用艾美捷科技有限公司提供的u-NGAL，Kim-1及CTGF试剂盒进行试验。

1.3 *方法* 在患者入院后1周内连续3天收集三组患者尿液，高速离心15min后取上清液，冷冻保存送检。u-NGAL，Kim-1及CTGF均采用酶联免疫吸附法进行检测，具体操作步骤按试剂盒说明进行。

1.4 *统计学分析* 选用SPSS 22.0软件，符合正态分布时，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，多组间比较行F检验，两组间比较行t检验，计数资料以频数（频率）表示，组间行χ^2检验，采用Pearson相关性分析，以受试者工作曲线（receiver operating characteristic，ROC）分析预测价值，以曲线下面积（area under curve，AUC）>0.75为预测价值高，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *三组u-NGAL，Kim-1及CTGF比较* 见表1。糖尿病组、糖尿病早期肾损伤组及临床糖尿病组患者u-NGAL，Kim-1及CTGF水平比较，差异有统计学意义（P<0.05）。u-NGAL和CTGF两两比较，差异有统计学意义（P<0.05）。糖尿病早期肾损伤组与临床糖尿病肾病组Kim-1无显著性差异（P>0.05）。

表1 三组u-NGAL，Kim-1及CTGF比较（$\bar{x} \pm s$）

指标	糖尿病组（n=28）	糖尿病早期肾损伤组（n=30）	临床糖尿病肾病组（n=26）	F值	P值
u-NGAL（ng/ml）	12.79 ± 4.05	15.63 ± 3.83	17.92 ± 4.21	11.04	<0.01
Kim-1（ng/ml）	7.21 ± 0.95	9.47 ± 1.22	10.09 ± 1.43	43.19	<0.01
CTGF（ng/mg）	25.71 ± 7.49	50.22 ± 13.09	104.86 ± 30.14	122.11	<0.01

注：糖尿病组与糖尿病早期肾损伤组比较，u-NGAL:t=2.74,P=0.01；Kim-1:t=7.873,P<0.01;CTGT:t=8.67,P<0.01; 糖尿病组与临床糖尿病肾病组比较u-NGAL:t=4.56, P<0.01; Kim-1:t=8.78,P<0.01.CTGT:t=13.45, P<0.01。糖尿病早期肾损伤组和临床糖尿病肾病组比较：u-NGAL:t=2.13, P=0.04;CTGT:t=9.01，P<0.01。

2.2 *u-NGAL，Kim-1及CTGF与UACR相关性分析* 见表2。Pearson相关系数分析显示，UACR与u-NGAL及CTGF呈显著正相关性（r=0.39，0.41；均P<0.01），UACR与Kim-1无显著相关性（r=0.13，P=0.21）。

表2 u-NGAL，Kim-1及CTGF判断糖尿病早期肾损伤价值

指标	AUC	SE	P	95%CI	敏感度	特异度	截断值
u-NGAL	0.64	0.06	0.03	0.53~0.76	0.77	0.52	15.74
Kim-1	0.71	0.06	0.00	0.60~0.83	0.70	0.63	8.01
CTGF	0.73	0.06	0.00	0.61~0.85	0.76	0.69	38.89
联合预测概率	0.86	0.05	0.00	0.71~0.91	0.87	0.66	--

2.3 *u-NGAL，Kim-1及CTGF判断早期肾损伤价值分析* 以u-NGAL，Kim-1及CTGF作为检验变量，以是否发生糖尿病早期肾损伤为状态变量，绘制ROC，见图1。结果显示u-NGAL，Kim-1

及 CTGF 联合预测概率判断早期肾损伤的 AUC 为 0.81（SE=0.05，95%CI=0.71~0.91，*P*=0.00）。联合预测概率判断肾损伤的 AUC 显著高于 u-NGAL，Kim-1 及 CTGF（*Z*=–2.817，–2.021，–1.972；*P*=0.00，0.01，0.03）。

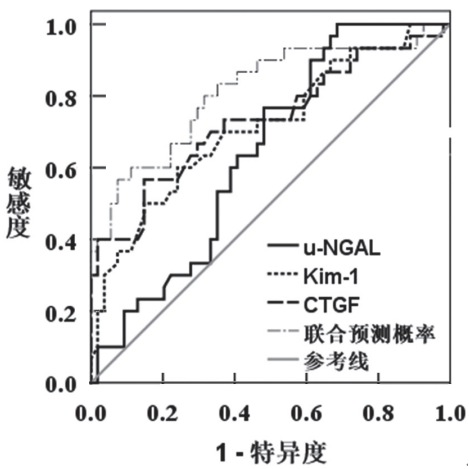

图 1 u-NGAL，Kim-1 及 CTGF 判断糖尿病早期肾损伤的价值分析

3 讨论

糖尿病肾损伤多因微血管病变引起，其早期隐匿性强，临床常被忽视 [9]。目前多数学者推荐 UACR 在 30~300mg/g 作为早期肾损伤的诊断标准，此阶段患者具有持续微量清蛋白尿特点，而早期干预能有效缓解症状，部分患者甚至可能扭转病情 [10]。因而，本研究采用这一标准作为糖尿病早期肾损伤依据。Kim-1 为Ⅰ型跨膜糖蛋白。研究显示，肾脏发生局部缺血性损伤时，Kim-1 可在金属基质蛋白酶作用下发生裂解反应而被释放，进入尿液 [11]。因而，检测尿 Kim-1 水平可监测肾损伤的发生。本研究也显示尿 Kim-1 有助于判断糖尿病早期肾损伤。但也有报道发现 Kim-1 可能促进肾小管上皮细胞增殖和修复过程 [12]。因而，在肾损伤发生后 Kim-1 与肾损伤程度无相关性。本文结果也发现早期肾损伤与临床肾损伤患者 Kim-1 水平无显著性差异，且 Kim-1 与 UACR 无相关性，可能与此有关。

u-NGAL 为脂质运载蛋白 lipocalin 家族成员，NGAL 能诱导肾小管中性粒细胞凋亡，并抑制炎症反应 [13]。詹颉等 [14] 还认为 NGAL 可促进肾小管上皮细胞转化和肾小管上皮细胞再生，抑制肾损伤。当糖尿病患者累及微血管，造成早期肾损伤时，持续的尿蛋白导致重吸收蛋白负荷增加，引起蛋白尿，并导致肾间质损伤 [15]，使 u-NGAL 应激性增加。因而，u-NGAL 对判断早期肾损伤具有较高敏感度，本研究结果也证实这一点。陶青松等 [16] 还认为 u-NGAL 水平有助于监测肾损伤病情，这与本研究结果一致。

CTGF 为转化生长因子 β 下游因子，能介导细胞增殖和黏附过程 [17]。CTGF 通过促进肾小球系膜细胞外基质聚集，参与肾小球硬化和肾小管间质纤维化病变 [18]。本研究也显示尿 CTGF 水平与 UACR 呈显著正相关性，通过抑制 CTGF 有助于延缓肾损伤进展。赵雯红等 [19] 还认为尿 CTGF 判断早期肾损伤风险的敏感度较肾小球滤过率更高。本研究采用 ROC 进一步分析也显示其敏感度达 0.76，说明 CTGF 可作为早期筛查糖尿病肾损伤的指标。而 CTGF 与 Kim-1，u-NGAL 联合检测判断早期肾损伤的 AUC 达 0.86，高于其他单项指标检测，说明 CTGF 与 Kim-1，u-NGAL 联合检测有助于提高预测早期肾损伤的价值。

综上，CTGF 与 Kim-1，u-NGAL 联合检测用于糖尿病患者，能提高早期肾损伤检出率。

参考文献：

[1] 刘子琪 , 刘爱萍 , 王培玉 . 中国糖尿病患病率的流行病学调查研究状况 [J]. 中华老年多器官疾病杂志 ,2015,14(7):547-550.
LIU Ziqi, LIU Aiping, WANG Peiyu. Epidemiological situation of diabetes prevalence in China [J].Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly,2015,14(7):547-550.

[2] 刘倩倩 , 刘兴晖 , 王海明 , 等 .2 型糖尿病患者血糖控制与血清 Hcy 水平及其他影响因素的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志 ,2019,34(3):77-81.
LIU Qianqian, LIU Xinghui, WANG Haiming,et al. Effect of glycemic control on serum homocysteine levels in type 2 diabetes mllitus and its association with other factors [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2019,34(3):77-81.

[3] 张艳 , 刘翔 , 李鸿钏 , 等 . 血清脂蛋白磷脂酶 A2 和血浆抗凝血酶Ⅲ对 2 型糖尿病患者发生缺血性脑卒中风险的评估价值 [J]. 现代检验医学杂志 ,2020,35(4):71-74.
ZHANG Yan, LIU Xiang, LI Hongchuan,et al. Evaluation value of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 and plasma antithrombin Ⅲ on the risk of ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus [J] .Journal of Modern Laboratory Medicine,2020,35(4):71-74.

[4] 刘荣凤 , 石岩岩 , 栾海霞 , 等 . 尿蛋白定性和定量及尿清蛋白与总蛋白比值临床价值研究 [J]. 现代检验医学杂志 ,2016, 31(6):105-107.111.
LIU Rongfeng, SHI Yanyan, LUAN Haixia, et al. Correlation between urine qualitative test and protein quantitation and clinical value of urine albumin/protein ratio in proteinuria [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2016, 31(6):105-107，111.

[5] 鲁作华 , 刘倩倩 , 赵晓静 , 等 . 尿干化学分析法、散射比浊法、酶法检测尿清蛋白与尿肌酐及比值结果的一致性分析 [J]. 现代检验医学杂志 ,2018,33(2):111-

113,117.
LU Zuohua, LIU Qianqian, ZHAO Xiaojing, et al. Consistency analysis of urine albumin results by urinary dry Chemical analysis,scatter turbidimetry,enzymatic assays and urine creatinine and albumin-to-creatinine ratio [J].Journal of Modern Laboratory Medicine,2018,33(2):111-113，117.

[6] 刘倩倩 , 鲁作华 , 王星 , 等 . 血浆 D- 二聚体在 2 型糖尿病患者早期肾损伤中的应用价值 [J]. 现代检验医学杂志 ,2020,35(4):134-138.
LIU Qianqian, LU Zuohua,WANG Xing,et al. Application value of serum D-dimer in early kidney injury in patients with type 2 diabetes [J].Journal of Modern Laboratory Medicine,2020,35(4):134-138.

[7] SEONG J M, PARK C E, GI M Y, et al. The relationship between pulse pressure, the estimated glomerular filtration rate, and urine microalbumin/creatinine ratio in korean adults[J]. Kidney & Blood Pressure Research, 2017, 42(5): 816-826.

[8] 中华医学会糖尿病学分会．中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志 ,2018,10(1):4-67.
Chinese Diabetes Society.Chinese guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus (2017 Edition)[J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus,2018,10(1):4-67.

[9] UCAKTURK A, AVCI B, GENC G, et al. Kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase associated lipocalin in normoalbuminuric diabetic children[J].Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 2016, 29(2): 145-151.

[10] 杨宏秀 , 刘丽 , 张会芬 , 等 . 血清抗中性粒细胞胞浆抗体及相关炎性因子检测对糖尿病肾病的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志 , 2018,33(5):95-97,101.
YANG Hongxiu, LIU Li, ZHANG Huifen, et al. Diagnostic value of detection anti-cardiolipin antibodies and related inflammatory factors in diabetic nephropathy [J] .Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018,33(5):95-97,101.

[11] 王碧，陈霏．尿液 KIM-1 及血浆 PAPP-A 水平检测与妊娠期高血压疾病患者早期肾损伤的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志 ,2020,35(4):79-81,161.
WANG Bi, CHEN Fei. Correlation between the levels of urinary KIM-1 and plasma PAPP-A and early renal injury in patients with pregnancy induced hypertension [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2020,35(4):79-81,161.

[12] 汪隆海 , 张求霞 , 黄飞 , 等 . 尿液 10 项生化指标联合检测及优化对高血压肾病的诊断价值研究 [J]．现代检验医学杂志 ,2020,35(4):82-86,112.
WANG Longhai, ZHANG Qiuxia, HUANG Fei, et al. Study on the combined detection and optimization of urine 10 biochemical indexes in the diagnosis value of hypertensive nephropathy [J].Journal of Modern Laboratory Medicine,2020,35(4):82-86,112.

[13] 苏洋 , 梅秋雁 . 血浆 NGAL,Cys C 和尿 NAG/Crea 联合检测对早期糖尿病肾病诊断价值的研究 [J]. 现代检验医学杂志 , 2018, 33(1):99-101,105.
SU Yang, MEI Qiuyan. Study on combined determination plasma NGAL,Cys C and urinary NAG/Crea for the diagnosis of early diabetic nephropathy [J].Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(1):99-101,105.

[14] 詹颉 , 张华 , 闫福堂 , 等 . 血清 NGAL 与 Cr, BUN, RBP, Cys-C 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用 [J]．现代检验医学杂志 ,2016,31(4):100-103.
ZHAN Jie, ZHANG Hua, YAN Futang, et al. Application of combined detection of serum NGAL and Cr, BUN, RBP and Cys C in early diagnosis of diabetic nephropathy [J].Journal of Modern Laboratory Medicine,2016,31(4):100-103.

[15] 张春雷 , 曾学辉 , 李忠新 , 等 . 尿 KIM-1 和 NGAL 在糖尿病肾病早期诊断中的应用 [J]. 现代检验医学杂志 , 2015,30(1):52-54.
ZHANG Chunlei, ZENG Xuehui, LI Zhongxin, et al. Value of urinary KIM-1 and NGAL in predicting the early diabetic nephropathy [J].Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015,30(1):52-54.

[16] 陶青松 , 黄建军 , 左学良 .NGAL 在慢性肾炎肾损伤患者中的应用价值 [J]. 现代检验医学杂志 ,2013,28(3):48-51.
TAO Qingsong, HUANG Jianjun, ZUO Xueliang. To evaluate the application of NGAL in renal damage of patients with chronic nephritis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2013,28(3):48-51.

[17] YAN Wenxia, LIU Hanping, DENG Xiaoyuan, et al. Acellular dermal matrix scaffolds coated with connective tissue growth factor accelerate diabetic wound healing by increasing fibronectin through PKC signalling pathway[J]. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 2018, 12(3): e1461-e1473.

[18] 冯文忠 , 安云 , 张仁虎 .CTGF, 胱抑素 C 和尿 β2-MG 联合检测在糖尿病肾病早期病变中的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志 ,2013,28(2):96-98.
FENG Wenzhong ,AN Yun ,ZHANG Renhu. Diagnostic value of combined detection of serum CTGF,-Cys-C and urine β2-mg detection in early diabetic nephropathy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2013,28(2):96-98.

[19] 赵雯红 , 田俊丽 , 杨一民 , 等 . 尿结缔组织生长因子联合血清胱抑素 C 检测在早期糖尿病肾病患者肾损害筛查中的意义 [J]. 中国老年学杂志 ,2017, 37(6):1361-1362.
ZHAO Wenhong, TIAN Junli, YANG Yimin, et al. Significance of urinary connective tissue growth factor combined with serum cystatin C in screening renal damage in patients with early diabetic nephropathy[J]. Chinese Journal of Gerontology,2017, 37(6):1361-1362.

收稿日期：2021-01-11
修回日期：2021-03-09