

• 论 著 •

尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 与老年 2 型糖尿病肾病的相关性研究

钟开义,黎宝仁,张祖文,王 海

(海南西部中心医院肾内科,海南儋州 571799)

摘 要:**目的** 探讨尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)及视黄醇结合蛋白(RBP)在老年 2 型糖尿病肾病(DKD)患者中的变化,及与尿微量清蛋白/肌酐比值(UACR)和估算的肾小球滤过率(eGFR)的相关性。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 3 月该院收治的老年 2 型 DKD 患者 184 例,根据 UACR 分为尿蛋白正常组($n=68$)、微量清蛋白尿组($n=66$)及大量清蛋白尿组($n=50$),另选取同期体检健康者 60 例作为健康对照组。采用酶联免疫吸附测定检测各组尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平。Pearson 相关分析尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平与 UACR、eGFR 的相关性。**结果** 尿蛋白正常组、微量清蛋白尿组和大量清蛋白尿组尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平明显高于健康对照组($P<0.05$),微量清蛋白尿组尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平明显高于尿蛋白正常组($P<0.05$),大量清蛋白尿组尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平明显高于尿蛋白正常组和微量清蛋白尿组($P<0.05$)。相关性分析显示,老年 2 型 DKD 患者尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平与 UACR 均呈正相关($r=0.542,0.826,0.706, P<0.01$),尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平与 eGFR 均呈负相关($r=-0.483,-0.607,-0.635, P<0.01$)。**结论** 尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平在老年 2 型 DKD 患者中明显升高,与 2 型 DKD 患者的发生、发展密切相关。

关键词:2 型糖尿病肾病; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 肝型脂肪酸结合蛋白; 视黄醇结合蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.10.019 中图法分类号:R587.2;R692.9
文章编号:1673-4130(2020)10-1226-05 文献标识码:A

The correlation between urinary NGAL, L-FABP, RBP and type 2 diabetic kidney disease in elderly patients

ZHONG Kaiyi, LI Baoren, ZHANG Zuwen, WANG Hai

(Department of Nephrology, Hainan Western Central Hospital, Danzhou, Hainan 571799, China)

Abstract:**Objective** To investigate the changes of urinary neutrophil gelatinase-associated lipid carrier protein (NGAL), liver-type fattyacid binding protein (L-FABP) and retinol binding protein (RBP) in patients with type 2 diabetic kidney disease (DKD), and their correlation with urinary microalbumin-creatinine ratio (UACR) and estimated glomerular filtration rate (eGFR). **Methods** A total of 184 patients with type 2 DKD admitted and treated in the hospital from January 2017 to March 2018 were enrolled in the study. According to UACR, they were divided into normal urinary protein group ($n=68$), microalbuminuria group ($n=66$) and severe albuminuria group ($n=50$). Another 60 healthy people who had physical examination at the same time were selected as the healthy control group. Urinary NGAL, L-FABP and RBP levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between urinary NGAL, L-FABP and RBP levels and UACR, eGFR. **Results** The urinary NGAL, L-FABP and RBP levels in normal urinary protein group, microalbuminuria group and severe albuminuria group were significantly higher than those in healthy control group ($P<0.05$). The levels of urine NGAL, L-FABP and RBP in the microalbuminuria group were significantly higher than those in the normal urinary protein group ($P<0.05$). Urinary NGAL, L-FABP and RBP levels in severe albuminuria group were significantly higher than those in urinary protein group and microalbuminuria group ($P<0.05$). Correlation analysis showed that urinary NGAL, L-FABP and RBP levels were positively correlated with UACR ($r=0.542,0.826,0.706, P<0.05$), and urinary NGAL, L-FABP and RBP levels were negatively correlated with eGFR ($r=-0.483,-0.607,-0.635, P<0.01$). **Conclusion** Urinary NGAL, L-FABP and RBP levels are significantly elevated in type 2 DKD patients, which is closely related to the occurrence and development of type 2 DKD patients.

作者简介:钟开义,男,主治医师,主要从事临床肾内科疾病相关研究。
本文引用格式:钟开义,黎宝仁,张祖文,等.尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 与老年 2 型糖尿病肾病的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2020,41(10):1226-1229.

Key words: type 2 diabetic kidney disease; neutrophil gelatinase-associated lipoprotein; liver-type fattyacid binding protein; retinol binding protein

糖尿病肾病(DKD)是 2 型糖尿病患者常见的慢性微血管病变,呈进行性不可逆发展,不及时治疗最终可导致患者终末期肾衰竭和死亡^[1-2]。近年来研究发现,中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)及视黄醇结合蛋白(RBP)是反映肾小管-间质损伤和肾功能损伤程度的有效指标,可能参与了 DKD 的发生、发展^[3-5]。本研究通过观察老年 2 型 DKD 患者尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平变化,并分析其与尿微量清蛋白/肌酐比值(UACR)及估算的肾小球滤过率(eGFR)的相关性,旨在为 2 型 DKD 的早期治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 3 月本院收治的老年 2 型 DKD 患者 184 例作为研究对象,男性 102 例,女性 82 例,年龄 60~85 岁,平均(69.35±7.20)岁。纳入标准:(1)符合美国糖尿病协会 2 型糖尿病诊断标准^[6];(2)经过肾活检诊断为 DKD 或临床特点符合 DKD。排除标准:(1)急慢性肾小球肾炎、尿路感染及其他肾脏疾病者;(2)合并酮症酸中毒、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、甲状腺疾病或其他代谢性疾病者;(3)近期应用免疫抑制剂或服用肾毒性药物者。另选择同期来本院体检健康者 60 例作为健康对照组,男性 32 例,女性 28 例,年龄 60~79 岁,平均(67.24±6.83)岁。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 根据 UACR 分为尿蛋白正常组 68 例(UACR<30 mg/g),微量清蛋白尿组 66 例(UACR 30~300 mg/g)和大量清蛋白尿组 50 例(UACR>300 mg/g)。收集肾活检或入院后次日的临床资料作为基线资料,包括年龄、性别、糖尿病病程、体质量指数(BMI)、血压、血红蛋白、空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、血肌酐、血尿素氮、尿酸、eGFR、清蛋白、总

胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等指标。

1.2.2 检测方法 留取所有研究对象的晨起尿液标本 5 mL,2 000 r/min 离心 10 min,取上清液置-80℃冻存待检测。采用酶联免疫吸附测定检测尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平,试剂均购自美国 RD 公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用 SNK-*q* 检验。计数资料用率表示,率的比较采用 χ^2 检验。相关性采用 Pearson 相关分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般临床资料及生化指标比较 尿蛋白正常组、微量清蛋白尿组和大量清蛋白尿组空腹血糖、HbA1c、UACR 及 LDL-C 水平明显高于健康对照组,大量清蛋白尿组收缩压、舒张压、血肌酐、血尿素氮及尿酸水平明显高于健康对照组、尿蛋白正常组和微量清蛋白尿组,大量清蛋白尿组血红蛋白、清蛋白及 eGFR 水平明显低于健康对照组、尿蛋白正常组和微量清蛋白尿组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。各组年龄、BMI、总胆固醇及三酰甘油比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 各组尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平比较 健康对照组、尿蛋白正常组、微量清蛋白尿组和大量清蛋白尿组尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平呈逐渐上升趋势,大量清蛋白尿组中水平最高,各组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平与 UACR、eGFR 的相关性分析 Pearson 相关分析显示,老年 2 型 DKD 患者尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平与 UACR 均呈正相关($r=0.542、0.826、0.706, P<0.01$),尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平与 eGFR 均呈负相关($r=-0.483、-0.607、-0.635, P<0.01$)。见图 1。

表 1 各组一般临床资料及生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

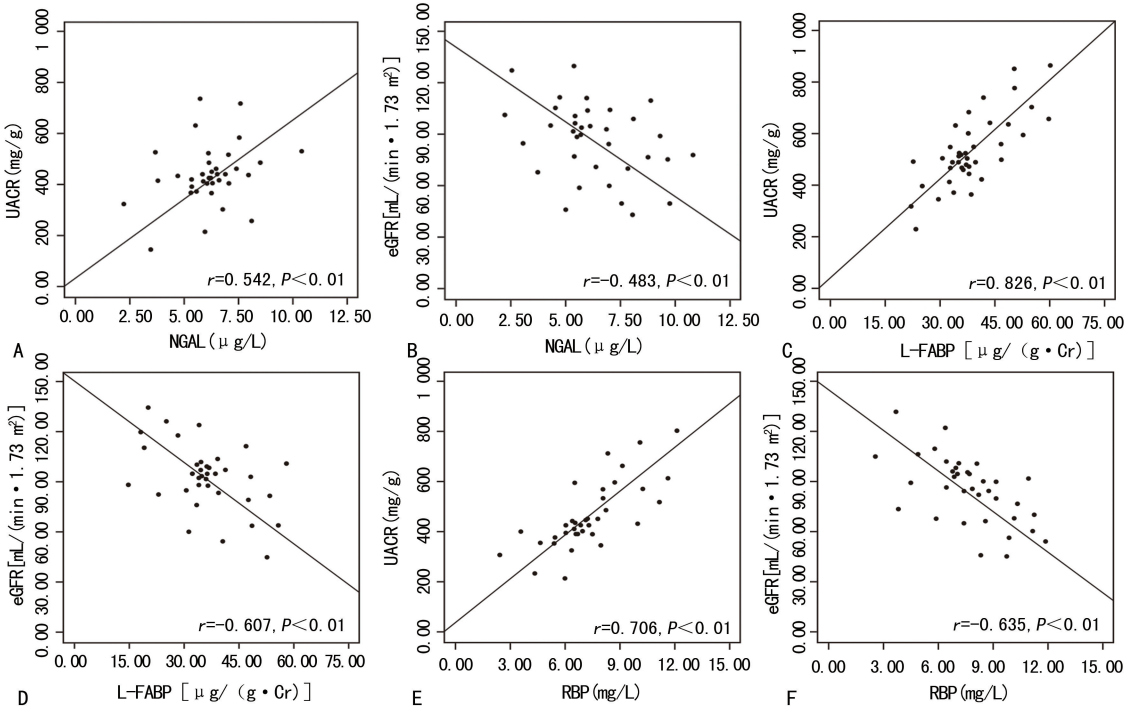
项目	健康对照组(<i>n</i> =60)	尿蛋白正常组(<i>n</i> =68)	微量清蛋白尿组(<i>n</i> =66)	大量清蛋白尿组(<i>n</i> =50)	<i>F</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	67.24±6.83	68.73±6.94	69.72±7.38	70.15±7.52	1.240	0.237
BMI(kg/m ²)	23.46±2.38	23.85±2.70	23.68±2.53	23.74±2.62	0.874	0.418
收缩压(mm Hg)	130.45±13.80	131.82±14.26	134.25±14.83	141.68±17.20 ^{abc}	7.116	<0.001
舒张压(mm Hg)	74.20±7.34	75.62±7.53	76.14±8.10	80.27±10.15 ^{abc}	5.124	0.013
血红蛋白(g/L)	138.42±9.85	130.65±10.38 ^a	128.75±11.20 ^a	113.28±8.73 ^{abc}	4.713	0.026
清蛋白(g/L)	41.62±4.58	40.37±4.25	38.75±4.16	35.14±3.70 ^{abc}	4.915	0.017
空腹血糖(mmol/L)	4.83±0.48	8.85±2.50 ^a	9.25±2.84 ^a	9.14±2.73 ^a	8.153	<0.001
HbA1c(%)	5.54±0.62	8.27±1.84 ^a	8.60±2.15 ^a	8.43±1.92 ^a	10.426	<0.001

续表 1 各组一般临床资料及生化指标比较($\bar{x} \pm s$)						
项目	健康对照组($n=60$)	尿蛋白正常组($n=68$)	微量清蛋白尿组($n=66$)	大量清蛋白尿组($n=50$)	<i>F</i>	<i>P</i>
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	70.52 $\pm$ 12.46	68.40 $\pm$ 11.53	72.18 $\pm$ 13.74	131.60 $\pm$ 52.48 ^{abc}	6.502	<0.001
血尿素氮(mmol/L)	5.17 $\pm$ 0.96	5.57 $\pm$ 1.28	5.68 $\pm$ 1.46	8.72 $\pm$ 3.26 ^{abc}	5.357	0.008
UACR(mg/g)	6.27 $\pm$ 2.40	15.36 $\pm$ 5.72 ^a	68.42 $\pm$ 14.50 ^{ab}	975.28 $\pm$ 214.60 ^{abc}	21.704	<0.001
eGFR [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]	115.60 $\pm$ 25.14	130.42 $\pm$ 31.64	127.50 $\pm$ 28.72	82.53 $\pm$ 19.37 ^{abc}	8.402	<0.001
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	312.40 $\pm$ 53.62	285.37 $\pm$ 48.26	290.42 $\pm$ 55.37	363.45 $\pm$ 74.83 ^{abc}	5.036	0.014
总胆固醇(mmol/L)	5.20 $\pm$ 0.74	4.93 $\pm$ 0.82	5.14 $\pm$ 0.70	5.58 $\pm$ 0.95	2.117	0.085
三酰甘油(mmol/L)	1.28 $\pm$ 0.52	1.50 $\pm$ 0.73	1.72 $\pm$ 0.91	1.94 $\pm$ 1.16	1.603	0.142
LDL-C(mmol/L)	2.80 $\pm$ 0.45	3.35 $\pm$ 0.97 ^a	3.24 $\pm$ 0.87 ^a	3.46 $\pm$ 1.12 ^a	4.128	0.035
HDL-C(mmol/L)	1.70 $\pm$ 0.50	1.20 $\pm$ 0.25 ^a	1.34 $\pm$ 0.36 ^a	1.31 $\pm$ 0.40 ^a	4.680	0.021

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与尿蛋白正常组比较,^b $P<0.05$;与微量清蛋白尿组比较,^c $P<0.05$ 。

表 2 各组尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平比较($\bar{x} \pm s$)						
项目	健康对照组($n=60$)	尿蛋白正常组($n=68$)	微量清蛋白尿组($n=66$)	大量清蛋白尿组($n=50$)	<i>F</i>	<i>P</i>
NGAL($\mu\text{g/L}$)	0.94 $\pm$ 0.26	2.53 $\pm$ 0.72 ^a	4.68 $\pm$ 1.18 ^{ab}	7.93 $\pm$ 2.14 ^{abc}	10.817	<0.05
L-FABP [$\mu\text{g}/(\text{g} \cdot \text{Cr})$]	3.42 $\pm$ 1.25	9.14 $\pm$ 3.16 ^a	18.60 $\pm$ 7.53 ^{ab}	61.25 $\pm$ 16.42 ^{abc}	16.723	<0.05
RBP(mg/L)	0.52 $\pm$ 0.14	1.86 $\pm$ 0.28 ^a	7.12 $\pm$ 1.35 ^{ab}	11.64 $\pm$ 3.17 ^{abc}	12.318	<0.05

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与尿蛋白正常组比较,^b $P<0.05$;与微量清蛋白尿组比较,^c $P<0.05$ 。



注:A表示NGAL与UACR的相关性散点图;B表示NGAL与eGFR的相关性散点图;C表示L-FABP与UACR的相关性散点图;D表示L-FABP与eGFR的相关性散点图;E表示RBP与UACR的相关性散点图;F表示RBP与eGFR的相关性散点图。

图 1 NGAL、L-FABP 及 RBP 与 UACR、eGFR 的相关性散点图

3 讨 论

DKD是一种以血管损害为主的肾小球病变,其发病隐匿、早期症状不明显,随着病程的延长患者出现持续蛋白尿、水肿、高血压,eGFR降低,进而发展为肾功能不全、尿毒症,严重危害人类的生命健康^[6]。因此,寻找2型糖尿病早期肾脏损伤标志物对患者的及时诊断和干预治疗显得尤为重要。

NGAL是载脂蛋白超家族的一名新成员,主要由中性粒细胞激活后分泌,近端肾小管细胞等各种上皮细胞也可以分泌。正常情况下,肾、肺、胃和结肠等组织中很少表达NGAL,但可大量表达于受损的肾小管上皮细胞,诱导肾小管间质中浸润的中性粒细胞发生凋亡,并释放到血液和尿液中,起到保护肾脏的作用。研究发现,NGAL在受损的肾小管中高表达,是反映

急性肾损伤的有效指标^[7]。L-FABP 是一种相对分子质量为 1.5×10^3 的细胞胞质蛋白质,最早发现于肝细胞,在肾脏近端小管、胰腺及小肠等也有表达,参与游离脂肪酸在细胞内的摄取、转化及氧化等多种代谢途径。研究表明,L-FABP 可反映慢性肾小管间质性损伤严重程度,是一个很有应用前景的肾脏损伤早期诊断标志物^[8]。RBP 是血液中维生素 A 特异性转运蛋白,主要在肝脏合成,人尿液中 RBP 的正常水平极低,当肾小管损伤后 RBP 重吸收功能障碍会导致尿液 RBP 水平显著升高,对诊断早期 DKD 具有较好的价值^[9]。本研究显示,健康对照组、尿蛋白正常组、微量清蛋白尿组和大量清蛋白尿组中尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平呈逐渐上升趋势,并在大量清蛋白尿组中水平最高,且各组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明在尿清蛋白尚属正常范围的情况下,尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平已有明显升高,因此可认为在早期 DKD 中,尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平发生变化比出现清蛋白尿要早,尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 检测有助于评估 2 型 DKD 患者的病情进展。SIDDIQI 等^[10] 研究显示,尿 NGAL 水平在病理性蛋白尿出现之前就开始升高,且 NGAL 水平随着 DKD 的进展而逐步增加。VIJAY 等^[11] 研究表明,尿 NGAL 水平与 DKD 患者蛋白尿的严重程度一致,一定程度上反映了 DKD 的病理进展。KAMIJO-IKEMORI 等^[12] 进行了一项关于尿 L-FABP 和 DKD 相关性的研究,结果显示,尿 L-FABP 水平随着清蛋白尿的进展而升高,在终末期肾病升高更为明显。梁雅灵等^[13] 研究表明,尿 L-FABP 水平与蛋白尿的进展有关,而且尿 L-FABP 水平在尿蛋白水平正常的人群中已经开始升高,可以有效地预测 2 型 DKD 的进展,L-FABP 有望作为 DKD 风险评估的指标。亦有研究发现,RBP 及 NGAL 水平在早期 DKD 患者中明显升高,且随着患者病情发展而逐渐增加,是评价肾脏功能的有效指标^[14]。相关性分析显示,2 型 DKD 患者尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平与 UACR 均呈正相关,尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平与 eGFR 均呈负相关。说明 DKD 患者尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平与肾脏损伤程度密切相关,有望作为早期诊断糖尿病肾脏损伤的生物标志物。KAUL 等^[15] 研究认为,尿 NGAL 水平可反映 DKD 患者 eGFR 的改变和肾损害的严重程度,检测尿 NGAL 水平有助于 DKD 的早期诊断和早期干预治疗。PANDURU 等^[16] 研究表明,2 型糖尿病患者尿 L-FABP 水平与 eGFR 下降率显著相关,尿 L-FABP 是反映糖尿病患者肾功能变化的重要指标。朱珍等^[17] 对 288 例 2 型糖尿病患者肾功能变化与尿 L-FABP 水平关系进行纵向研究,结果显示尿 L-FABP 水平与糖尿病患者的肾功能改变相关,动态监测尿 L-FABP 水平可早期预测 2 型 DKD 的进展。另有研究显示,尿 RBP 水平随着 UACR 的

增加而增加,与 UACR 水平呈正相关,可见尿 RBP 水平与肾脏损伤程度密切相关,且随着病程的发展而加重^[18]。

4 结 论

尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 水平在老年 2 型 DKD 患者中明显升高,其水平与蛋白尿进展和肾脏损伤的严重程度密切相关,对评估 DKD 患者的病情发展有一定帮助。但 NGAL、L-FABP 及 RBP 在 DKD 中的具体作用机制尚未明确,仍需要大规模临床研究和长期随访观察 NGAL、L-FABP 及 RBP 与 DKD 的关系,为阐明 NGAL、L-FABP 及 RBP 在 DKD 过程中的作用提供有利的佐证。

参考文献

- [1] GRICE B A, NELSON R G, WILLIAMS D E, et al. Associations between persistent organic pollutants, type 2 diabetes, diabetic nephropathy and mortality[J]. *Occup Environ Med*, 2017, 74(7): 521-527.
- [2] LI Y H, SHEU W H, LEE I T. Effects of retinopathy and chronic kidney disease on long-term mortality in type 2 diabetic inpatients with normal urinary albumin or protein: a retrospective cohort study[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(7): e021655.
- [3] KIM S Y, JEONG T D, LEE W, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of tubular damage in diabetic nephropathy[J]. *Ann Lab Med*, 2018, 38(6): 524-529.
- [4] OKUBO Y, SAIRAKU A, MORISHIMA N, et al. Increased urinary liver-type fatty acid-binding protein level predicts worsening renal function in patients with acute heart failure[J]. *J Card Fail*, 2018, 24(8): 520-524.
- [5] YUAN Y, WANG C, SHAO X, et al. Urinary retinol-binding protein as a risk factor of poor prognosis in acute-on-chronic renal injury[J]. *J Nephrol*, 2016, 29(6): 827-833.
- [6] FURUICHI K, SHIMIZU M, YUZAWA Y, et al. Clinicopathological analysis of biopsy-proven diabetic nephropathy based on the Japanese classification of diabetic nephropathy[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22(3): 570-582.
- [7] LEDYAKHOVA M V, NASONOVA S N, ZHIROV I V, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure[J]. *Kardiologiya*, 2018, 10(1): 44-50.
- [8] KHATIR D S, BENDTSEN M D, BIRN H, et al. Urine liver fatty acid binding protein and chronic kidney disease progression[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2017, 77(7): 549-554.
- [9] AL-RUBEAN K, SIDDQUI K, AL-GHONAIM M A, et al. Assessment of the diagnostic value of different biomarkers in relation to various stages of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2684.

- [J]. *Neurotoxicol*, 2019, 74(1):196-202.
- [13] MIRAKHOR S, SAMANI H, GHASEMI K, et al. Serum Nesfatin-1 level in healthy subjects with weight-related abnormalities and newly diagnosed patients with type 2 diabetes mellitus; a case-control study[J]. *Acta Endocrinol*, 2019, 5(1):69-73.
- [14] TSUCHIYA T, SHIMIZU H, YAMADA M, et al. Fasting concentrations of Nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males[J]. *Clin Endocrinol*, 2010, 7(3):484-490.
- [15] RAMANJANEYA M, CHEN J, BROWN J E, et al. Identification of Nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity[J]. *Endocrinol*, 2010, 151(7):3169-3180.
- [16] ZHANG Z, LI L, YANG M, et al. Increased plasma levels of Nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012, 120(2):91-95.
- [17] DENIZ R, GURATES B, AYDIN S, et al. Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome [J]. *Endocrine*, 2012, 42(3):694-699.
- [18] AYDIN B, GUVENC G, ALTINBAS B, et al. Modulation of Nesfatin-1-induced cardiovascular effects by the central cholinergic system[J]. *Neuropeptides*, 2018, 70(1):9-15.
- [19] KOVALYOVA O, ASHCHEULOVA T, DEMYDENKO A, et al. Nesfatin-1 activity in patients with essential hypertension and prediabetes, type 2 diabetes[J]. *Georgian Med News*, 2017, 263(1):44-49.
- [20] DING S, QU W, DANG S, et al. Serum Nesfatin-1 is reduced in type 2 diabetes mellitus patients with peripheral arterial disease[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21(1):987-991.
- [21] KUCUKLER F K, GORKEM U. Low level of Nesfatin-1 is associated with gestational diabetes mellitus[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 6(5):1-3.
- [22] ESRA N A, SUHEYLA G, MUGE K, et al. Serum Nesfatin-1 levels are decreased in pregnant women newly diagnosed with gestational diabetes [J]. *Arch Endocrinol and Metab*, 2017, 1590(10):2359-2367.
- [23] RADZISLAW M, ELZBIETA P C, DOMINIK D, et al. Nesfatin-1 and vaspin as potential novel biomarkers for the prediction and early diagnosis of gestational diabetes mellitus[J]. *Molec Sci*, 2019, 20(1):159.
- [24] BELLOS I, FITOU G, PERQIALIOTIS V, et al. Serum levels of adipokines in gestational diabetes; a systematic review[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 3(10):1007.
- [25] ZHANG Y, LU J H, ZHENG S Y, et al. Serum levels of Nesfatin-1 are increased in gestational diabetes mellitus [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(8):621-624.
- [26] BOUTSIKOU T, BRIANA D D, BOUTSIKOU M, et al. Cord blood Nesfatin-1 in large for gestational age pregnancies[J]. *Cytokine*, 2013, 61(2):591-594.
- [27] 高敏, 刘爱兰, 郭存九. Nesfatin-1 与 RBP4 在糖尿病巨大儿母血及脐血中的表达[J]. *山西医科大学学报*, 2014, 45(6):472-477.
- (收稿日期:2019-12-26 修回日期:2020-02-17)
-
- (上接第 1229 页)
- [10] SIDDIQI Z, KAROLI R, KAUL A, et al. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C as early markers of diabetic nephropathy[J]. *Ann Afr Med*, 2017, 16(3):101-106.
- [11] VIJAY S, HAMIDE A, SENTHILKUMAR G P, 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.
- [12] KAMIJO-IKEMORI A, SUGAYA T, YASUDA T, et al. Clinical significance of urinary liver type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy of type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(3):691-696.
- [13] 梁雅灵, 杨茂君, 李衍辉, 等. 尿 L-FABP、KIM-1、NGAL 和血清 cystatin C 在糖尿病肾病中的变化及意义[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2016, 36(2):92-95.
- [14] MAHFOUZ M H, ASSIRI A M, MUKHTAR M H. Assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and retinol-binding protein 4 (RBP4) in type 2 diabetic patients with nephropathy[J]. *Biomark Insights*, 2016, 11(2):31-40.
- [15] KAUL A, BEHERA M R, RAI M K, 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.
- [16] PANDURU N M, 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.
- [17] 朱珍, 祝超瑜, 高清歌, 等. 尿 L-FABP 与 2 型糖尿病患者肾功能变化的纵向研究[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2015, 14(5):335-341.
- [18] 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.
- (收稿日期:2019-11-09 修回日期:2020-01-05)