

[27] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, 323 (11):1061-1069.

[28] 李泉, 刘钉宾, 乔正荣, 等. SARS-CoV-2 IgM/IgG 抗体检测在新型冠状病毒肺炎诊断中的价值[J/OL]. 国际检验医学杂志, 2020 [2020-03-05]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20200304.1041.006.html>.

[29] LI Z, YI Y, LUO X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis[J/OL]. J Med Virol, 2020 [2020-03-06]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25727>.

[30] ZHANG N, WANG L, DENG X, et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans[J]. J Med Virol, 2020, 92(4):408-417.

(收稿日期:2020-03-10 修回日期:2020-03-24)

• 综 述 •

正常清蛋白尿糖尿病肾病的认识及研究进展*

冯 倩¹综述, 俸家富^{2△}审校

(1. 成都中医药大学医学技术学院, 四川成都 611137; 2. 绵阳市中心医院检验科, 四川绵阳 621000)

摘 要:糖尿病肾病(DKD)是糖尿病最主要的微血管并发症,同时也是导致糖尿病患者终末期肾病(ESKD)的主要原因。临床上,清蛋白尿被普遍认为是 DKD 从发生到发展至终末期肾病的最显著的临床症状之一,更是诊断 DKD 的主要依据。然而,近些年,越来越多的研究发现临床上有一部分的患者在发生肾损伤后,虽伴有肾小球滤过功能的减退,但仍然表现为“正常清蛋白尿”,即称为正常清蛋白尿 DKD(NADKD)。文献检索显示,目前国内外对 NADKD 的相关研究报道较少,尚未引起临床的足够重视。该文就 NADKD 的定义、患病率、实验室检测、可能的分子机制及国内外研究现状进行综述。

关键词:尿清蛋白肌酐比; 糖尿病肾病; 肾脏损伤; 肾小球滤过率

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.10.021 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2020)10-1236-06 **文献标识码:**A

Recognition and research progress of normoalbuminuric diabetic kidney disease*

FENG Qian¹, FENG Jiafu^{2△}

(1. College of Medical Technology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 611137, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

Abstract: Diabetic kidney disease (DKD) is the most important microvascular complication of diabetes mellitus, and it is also the main cause of end-stage kidney disease (ESKD) in diabetic patients. Clinically, albuminuria is generally considered to be one of the most significant clinical symptoms of DKD from occurrence to progression to ESKD, and is the main basis for the diagnosis of DKD. However, more and more studies have found that a portion of diabetes patients in the clinic in recent years, have accompanied by glomerular filtration dysfunction after kidney injury, but still appear as "normal albuminuria", which is named normoalbuminuric DKD (NADKD). Literature search shows that there are few reports on the research of NADKD at home and abroad, and it has not yet attracted enough clinical attention. In this paper, the incidence, prevalence, laboratory testing, possible molecular mechanism and research status of NADKD were reviewed.

Key words: urine albumin-creatinine ratio; diabetic kidney disease; kidney injury; glomerular filtration rate

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病患者极易发生的一种慢性并发症,其临床特征常表现为清蛋白尿[尿清蛋白/肌酐比(UACR)>30 mg/g]、肾小球滤过率(GFR)降低和(或)肾组织结构异常。传统观念认为, DKD 的发展将经历正常蛋白尿阶段(UACR<30 mg/g)、微量清蛋白尿阶段(30 mg/g≤UACR≤300 mg/g)和明显清蛋白尿阶段(UACR>300 mg/g)。因此,临床将蛋白尿,特别是微量清蛋白尿作为糖尿

* 基金项目:国家 973 计划子项目(2015CB755402-043);四川省科技支撑计划项目(2015SZ0117);四川省应用基础项目(2019YJ0701)。

△ 通信作者, E-mail: jiafufeng@aliyun.com。

本文引用格式:冯倩, 俸家富. 正常清蛋白尿糖尿病肾病的认识及研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(10):1236-1241.

病患者肾功能受损的早期标志物。但是, 现有研究发现, 临床上许多 DKD 患者在并发肾功能损伤后, 并不表现为清蛋白尿, 而是仅有 GFR 降低或肾病理组织学改变, 即表现为正常清蛋白尿 DKD(NADKD)^[1]。多数学者普遍将 NADKD 认为是 DKD 的早期阶段, 但越来越多的研究发现, 部分 DKD 患者即使 GFR 持续降低至 3 期, 甚至更后期慢性肾脏病(CKD), 仍可表现为正常清蛋白尿, 并且在 1 型和 2 型糖尿病肾损伤人群中均有 NADKD 的发现, 其发病机制和临床表现也与传统对 DKD 的认知有所差异^[2]。因此, 将 NADKD 简单看作 DKD 的早期阶段并不恰当。由于目前国内外学者对 NADKD 的认识尚浅, 未能引起临床的足够关注, 为此本文就 NADKD 的临床研究进展作一综述, 以提高大家对该病的认识并予以重视。

1 重新定义 NADKD

正常清蛋白尿 DKD 是指 DKD 患者本该出现清蛋白尿却没有出现, 或者尿中清蛋白一直维持在正常水平的一种 DKD。迄今为止, 国际上对 NADKD 尚无统一的名称。根据其临床症状, 孙林等^[3]建议将其意译为“正常蛋白尿 DKD”或“无清蛋白尿 DKD”, 抑或“糖尿病无清蛋白尿肾功能不全”。但笔者认为所给术语不够准确。首先, 尿液蛋白主要包括清蛋白和球蛋白, 虽然清蛋白检测结果为阴性时, 总蛋白检测结果也时常显示为阴性, 但 NADKD 只针对尿清蛋白而论。因此, 该病定义为“正常蛋白尿 DKD”是不准确的; 其次, 美国肾脏基金会和美国食品与药品管理局为加强对慢性肾病患者蛋白尿的管理, 于 2009 年对清蛋白尿进行了重新定义^[4]: (1) UACR > 300

mg/g, 称为极高清蛋白尿(此前称“大量清蛋白尿”); (2) UACR 在 30~300 mg/g, 称为高清蛋白尿(此前称“微量清蛋白尿”); (3) UACR 在 10~<30 mg/g, 称为低清蛋白尿; (4) UACR<10 mg/g, 称为正常清蛋白尿。可见, 只有当 UACR<10 mg/g 时, 才将其视为正常清蛋白尿。根据此前临床对清蛋白尿的认定, NADKD 是指 UACR<30 mg/g 的 DKD, 但按美国肾脏基金会和美国食品与药品管理局工作组的现用定义, NADKD 实际包含了低清蛋白尿(UACR 在 10~<30 mg/g)和正常清蛋白尿(UACR<10 mg/g)这两部分的 DKD 患者, 因此不应该将其称之为“无清蛋白尿”或“正常蛋白尿”DKD, 应予以重新定义和命名。为便于后述, 加之为综述文章, 不存在疾病分类和结果处理, 因此, 本文仍然称之为 NADKD, 也就是说本文中所述 NADKD, 实际包含低清蛋白尿和正常清蛋白尿 DKD。

2 NADKD 在 DKD 中的患病率

NADKD 在 DKD 中的患病率随研究方法和地区的不同, 其结果差异较大。据现有研究统计, 其在 DKD 中的占比为 20%~50%^[6-12]。因研究方法, 如纳入对象、实验方法等的不同, 不同国家所报道的结果都不相同, 有的甚至有很大差别, 如同为针对中国人群的研究, 在 GUO 等^[8]的研究中显示 NADKD 患者在 DKD 患者中占比仅为 7.0%, 而杜等^[13]研究结果却为 47.6%。据研究报道, 与清蛋白尿 DKD 患者相比, NADKD 易见于女性^[6-7, 13-14], 且患者年龄普遍偏大^[13-14]。此外, NADKD 似乎更易出现于 2 型糖尿病。见表 1。

表 1 正常清蛋白尿 DKD 在 DKD 中的患病率

文献	年份(年)	国别	糖尿病类型	时间	n	DKD(n)	CKD 分期 (期)	NADKD[n(%)]		
								eGFR ^a +尿清蛋白 ^d	女	男
THORN L 等 ^[5]	2015	芬兰	1	1998—2005	3 809	1 242	1~5	78(6.3) ^e	60(77.0)	18(23.0)
PENNO 等 ^[6]	2011	意大利	2	2007—2008	15 773	5 908	1~5	1 673(28.3) ^e	1 097(65.6)	576(34.4)
LAMACCHIA 等 ^[7]	2018	意大利	1	2004—2011	1 395	1 395	3~5	719(51.5) ^{be}	467(65.0)	252(35.0)
GUO 等 ^[8]	2016	中国	2	2005—2012	3 301	894	1~5	63(7.0)	—	—
LARANJINHA 等 ^[9]	2016	葡萄牙	2	2012—2013	146	146	3~5	68(46.6) ^c	35(51.5)	33(48.5)
VISWANATHAN 等 ^[10]	2019	印度	2	2015—2016	308	198	3~5	100(50.5) ^e	51(51.0)	49(49.0)
YAMANOUCI 等 ^[11]	2019	日本	1,2	1985—2016	526	526	3~5	19(3.6)	—	—
PICHAIWONG 等 ^[12]	2019	泰国	2	2013—2016	760	760	3~5	345(45.4)	211(61.2)	134(38.8)
杜瑞琴等 ^[13]	2017	中国	2	2015—2016	3 813	2 039	1~5	971(47.6)	637(65.6)	334(34.4)

注: eGFR 表示估算的肾小球滤过率; ^aeGFR<60 mL/(min·1.73 m²); ^beGFR≤60 mL/(min·1.73 m²); ^ceGFR<75 mL/(min·1.73 m²); ^dUACR<30 mg/g; ^e尿清蛋白排泄率<20 μg/min 或<30 mg/24 h。

3 实验室检测

3.1 肾损伤分子-1(KIM-1) KIM-1 是一种跨膜蛋白, 其表达具有较高的组织特异性, 在正常的肾组织中几乎不表达, 在缺血、肾毒性等导致的肾损伤的肾小管上皮细胞中呈高表达。随着肾脏的损伤, KIM-1 mRNA 迅速增加, 可在近端肾小管的顶膜上产生高水

平的 KIM-1 蛋白质。DAYEM 等^[15]对清蛋白尿正常的糖尿病组和健康对照组的 KIM-1 等多项指标的研究发现, 与健康对照组相比, 实验组的 KIM-1 明显增高。KHAN 等^[16]研究小组也得到相同结论, 发现微量清蛋白尿组的基线 KIM-1 水平及随访 KIM-1 水平均高于健康对照组; VIJAY 等^[17]发现 KIM-1 水平随

着肾脏疾病的进展而升高,即使其他肾功能指标如尿素氮或肌酐水平保持在正常范围。因此有学者认为,糖尿病患者发生肾脏损伤时,尿 KIM-1 水平也显著增加,提示 KIM-1 可用于 NADKD 的诊断^[18]。

3.2 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)

NGAL 是脂质运载蛋白超家族中一种相对分子质量约为 25×10^3 的小分子蛋白。NGAL 产生于缺血性近端肾小管细胞,参与缺血性肾损伤后的近端肾小管细胞的再生、修复及减少肾小管细胞凋亡的作用。因此,NGAL 可作为缺血性肾损伤患者尿液早期的生物学标志物。KAUL 等^[19]使用酶联免疫吸附测定检测了正常清蛋白尿糖尿病组与健康对照组的血清 NGAL 和尿 NGAL 水平,发现正常清蛋白尿糖尿病组的血清 NGAL 和尿 NGAL 水平均高于后者。因此,有学者推测肾小管损伤可能发生在糖尿病患者的肾小球损伤之前,并认为 NGAL 可用作诊断 DKD 的生物学标志物。另有大量研究显示,NADKD 患者尿液中 NGAL 水平显著高于健康对照组,说明尿 NGAL 有助于 NADKD 的早期诊断^[15-20]。

3.3 炎症因子 (1)肿瘤坏死因子 α (TNF- α):TNF- α 是一种由活化的肾细胞及活化的单核-巨噬细胞产生的促炎细胞因子,在肾脏炎症时起至关重要的调节作用。据 KHASANOVA 等^[21]关于糖尿病的研究显示,尿蛋白正常组的 TNF- α 水平要高于对照组。肿瘤坏死因子 α 受体(TNFR)是一种广泛分布于正常细胞表面的 I 型跨膜糖蛋白,与 TNF- α 结合后可介导细胞凋亡。有报告称血液中的 TNFR1 和 TNFR2 水平在 NADKD 患者中有升高,且其诊断性能可能要高于 TNF- α ^[1]。(2)白细胞介素(IL):IL-18 在肾组织中特异性表达,且在高血糖等多种刺激物的刺激下升高。ZHANG 等^[20]研究显示,NADKD 患者 IL-18 的水平要高于健康对照组。IL-6 是炎症反应的核心因子,在 DKD 的发病机制中起重要作用,有研究报道尿液中的炎症细胞因子,尤其是 IL-6,即使在患者没有出现微量或大量清蛋白尿情况下,也可用来诊断 DKD^[22]。由此可见,IL-18 和 IL-6 可成为诊断 NADKD 的潜在标志物。

3.4 肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP) L-FABP 是与遗传有关的脂肪酸结合蛋白家族的成员之一,可在肝脏、肾脏等组织中表达。在缺血、内毒素血症、尿路梗阻性肾损伤等方面具有重要意义。有研究表明,NADKD 患者尿中 L-FABP 水平显著高于健康对照组,且能反映 DKD 的严重程度^[15]。在 VISWANATHAN 等^[23]对糖尿病患者与受试者的尿 L-FABP 水平与肾病进展的研究中,发现尿 L-FABP 在正常清蛋白尿 DKD 患者中的水平较高。表明尿清蛋白正常 DKD 患者尿 L-FABP 升高,提示 L-FABP 可能有助于 NADKD 的诊断。

3.5 微小 RNA(miRNA) miRNA 是一类短的非

编码 RNA,它是基因表达的重要转录后调节因子。足细胞损伤在 DKD 的发病机制和进展中起着至关重要的作用,与 DKD 患者清蛋白尿发生密切相关。有研究证明,足细胞损伤与近端肾小管功能障碍和 miRNA 的异常表达存在关联,且在 NADKD 患者尿液中观察到 miRNA-21 和 miRNA-124 的升高^[24];BARUTTA 等^[25]研究发现,NADKD 患者的 miRNA 谱与对照组间存在差异,其中 miRNA-145 与 miRNA-130 要高于对照组,提示 miRNA 有助于 NADKD 的诊断。

4 NADKD 发生可能的分子机制

4.1 尿清蛋白的检出与尿中分子结构有关 血浆在流经泌尿系统时,其中的清蛋白在肾脏和肾小管上皮细胞中溶酶体的作用下,将会产生以下改变:一是发生水解,产生大量片段;二是空间结构改变,导致抗原决定簇构象改变。以上改变均可导致使用常规的免疫学方法难以检测到分子结构发生改变的尿清蛋白。通常来说,随着糖尿病患者肾脏损伤的加重,即尿清蛋白从正常清蛋白尿发展为微量清蛋白尿再到大量清蛋白尿的过程中,虽然有溶酶体的作用使尿液中的清蛋白不断碎片化或发生构象改变,但在理论上,完整的清蛋白分子也应随疾病的严重程度而有所增加,当这些完整的清蛋白分子达到一定水平时,即应被检出,但 NADKD 患者在肾损伤后期仍可能检测不到尿中清蛋白^[26],说明其并非检测方法的问题,而是可能存在其他病理机制。

4.2 大血管病变多于微血管病变 众所周知,糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病常见的慢性微血管并发症。PENNO 等^[14]研究发现 NADKD 患者 DR 的发病率(23.51%)明显低于清蛋白尿 DKD 患者(41.87%)。印度的一项研究也得到相似结果,NADKD 患者中 DR 发生率为 31.90%,而清蛋白尿 DKD 患者为 48.10%^[10]。这些研究表明,NADKD 患者发生 DR 的可能性较清蛋白尿 DKD 患者低。由此可以推测,NADKD 患者发生微血管病变的可能性相对较小。据心血管疾病(CVD)事件发生方面的研究显示,与清蛋白尿 DKD 相比,NADKD 更易发生大血管病变。踝臂指数(ABI)是大血管并发症的标志物,其与 CVD 风险和全因死亡率相关。WU 等^[27]研究发现 CKD 分类 1~3 期的 NADKD 患者 ABI 低值-正常的发生率明显高于清蛋白尿 DKD 患者,另有研究报道称 NADKD(CKD3~5 期)患者发生 CVD 事件的概率要高于微量和大量清蛋白尿(CKD1~2 期)患者^[26]。由此可见,大血管病变可能在 NADKD 中起关键作用。

4.3 肾内动脉硬化 肾阻力指数(RI)是反映糖尿病患者肾功能及肾动脉状况的指标。DAYEM 等^[15]研究显示,NADKD 组与蛋白尿 DKD 组的 RI 均高于健康对照组的 RI。另一篇研究中对 $eGFR < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot$

1.73 m²)的 NADKD 研究显示, NADKD 组、微量清蛋白尿 DKD 组(30 mg/g≤UACR≤300 mg/g)与大量清蛋白尿 DKD 组(UACR>300 mg/g)的 RI 结果相似^[28],表明 NADKD 虽无清蛋白尿表现,但仍可能存在肾内动脉的损伤。有学者研究发现,8 例 NADKD 患者中有 7 例观察到不同程度的动脉硬化^[29]。此外,还有研究发现 NADKD 患者有血压升高,且高于清蛋白尿 DKD 患者^[6,13]。由此可见,NADKD 可能存在明显的肾内动脉硬化。

4.4 肾损伤模式的改变 FIORETTO 等^[30]将 2 型糖尿病患者肾脏病变分为三大类:(1)CI:肾结构正常或接近正常;(2)CII:典型 DKD 损伤模式,主要是糖尿病性肾小球改变,并行发生严重程度相同的肾小球、肾小管间质和小动脉的病理变化;(3)CIII:非典型 DKD 损伤模式,只有轻度的糖尿病性肾小球改变,并伴有不成比例的严重肾结构损伤,如肾小管状萎缩,肾小管基底膜增厚,肾间质纤维化(肾小管-间质病变),肾小球玻璃体透明变性,弥散性肾小球硬化等。一项对 NADKD 患者肾脏结构的研究发现,在 23 例清蛋白尿 DKD 患者中观察到有 1 例发生 CIII 模式损伤,而在 8 例 NADKD 患者中观察到有 3 例发生 CIII 模式损伤。可见,与清蛋白尿 DKD 患者相比,NADKD 患者发生 CIII 模式损伤的可能性更高^[29]。另一项研究显示,在 NADKD 组及微量清蛋白尿 DKD 组中 23%有 CII 模式损伤,17%有 CIII 模式损伤;而在大量清蛋白尿 DKD 组中 70%有 CII 模式损伤,13%有 CIII 模式损伤^[11]。以上研究结果提示肾脏发生 CIII 模式损伤可能与清蛋白尿减少有关。

4.5 肾小管较轻损伤 肾小管重吸收作用是其最重要的功能之一,能重吸收经肾小球滤过的蛋白质。有研究表明,NADKD 患者的肾小管损伤程度要轻于清蛋白尿 DKD 患者^[31-32],这可能也是导致尿清蛋白检测不到的原因之一。BUDHIRAJA 等^[32]在其对所研究的 10 例 NADKD 患者肾脏组织学检查中发现,所有患者均存在晚期 DKD 病变,其中 2 例有严重的弥散性系膜增厚,8 例有 Kimmelstiel-Wilson 结节,但仅 3 例患者有 5%~10%的肾小管萎缩,该研究结果提示,糖尿病患者即使发生晚期 DKD 病变,其依然对肾小管保存良好。可能正是由于这些保存良好的肾小管,使得因肾小球损伤导致滤液中存在大量的清蛋白得以重吸收,从而使 NADKD 患者 UACR 保持在正常范围内。

4.6 其他 NADKD 患者表现为正常清蛋白尿还可能与患者服用的某些药物有关,如肾素-血管紧张素系统拮抗剂能够通过降低系统血压,改善肾血流动力学,减轻肾小球损伤等来减少患者尿清蛋白,从而使患者尿清蛋白水平保持正常。另外,有研究发现 PRKCB1 基因的多态性与正常清蛋白尿 2 型糖尿病患者的 eGFR 下降有关^[33],因此,有学者认为 NAD-

KD 的发生可能受到遗传因素的影响^[34]。除此之外,有许多研究报道 NADKD 易发生于女性,认为雌激素对肾功能有保护作用^[35],因此,提出性激素可能也与 NADKD 的发生有关。

5 结 论

总之,NADKD 是一种不同于传统 DKD 的新认识的 DKD 表型(暂时称为 DKD 新表型)。其在 2 型糖尿病患者中较为常见,尤其在年龄偏大、女性 DKD 患者人群中更为普遍。在生理病理方面,NADKD 表现为较轻的肾小管损伤,更多的大血管损伤、肾内动脉硬化及非典型 DKD 损害。目前,国内外对 NADKD 的临床认知和基础研究较少,临床医生普遍未意识到这种 DKD 新表型广泛存在于 DKD 患者之中,极易忽视对此类患者肾脏功能的护理,进而增加 DKD 的严重程度,甚至死亡风险。为建立对 NADKD 的广泛认知,应对 NADKD 进行大样本、多层面和多中心研究,以明确该病的发病机制,发现特异性生物学标志物,从而建立该病的实验室诊断标准。另外,基于 NADKD 特殊的正常清蛋白尿的临床表现,传统用于诊断 DKD 的标志物——尿清蛋白并不适用于该疾病的确诊,利用 KIM-1、TNF-α、L-FABP、NGAL 和 miRNA 等的组织特异性和(或)检测灵敏性,可能有助于 NADKD 的诊断。

参考文献

- [1] GOHDA T, NISHIZAKI Y, MURAKOSHI M, et al. Clinical predictive biomarkers for normoalbuminuric diabetic kidney disease[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 141:62-68.
- [2] MACLSAAC R J, JERUMS G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2011, 20(3):246-257.
- [3] 孙林,陈超. 加强对正常蛋白尿糖尿病肾脏疾病的认识[J/CD]. 中华肾病研究电子杂志, 2016, 5(4):145-151.
- [4] LEVEY A S, CATTRAN D, FRIEDMAN A, et al. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the national kidney foundation and the US food drug administration[J]. Am J Kidney Dis, 2009, 54(2):205-226.
- [5] THORN L M, GORDIN D, HARJUTSALO V, et al. The presence and consequence of nonalbuminuric chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(11):2128-2133.
- [6] PENNO G, SOLINI A, BONORA E, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes[J]. J Hypertens, 2011, 29(9):1802-1809.
- [7] LAMACCHIA O, VIAZZI F, FIORETTO P, et al. Normoalbuminuric kidney impairment in patients with T1DM: insights from annals initiative[J]. Diabetol Metab Syndr, 2018, 10(1):60.
- [8] GUO K, ZHANG L, ZHAO F, et al. Prevalence of chronic

- kidney disease and associated factors in Chinese individuals with type 2 diabetes: cross-sectional study[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(5): 803-810.
- [9] LARANJINHA I, MATIAS P, MATEUS S, et al. Diabetic kidney disease: is there a non-albuminuric phenotype in type 2 diabetic patients[J]. *Nefrologia*, 2016, 36(6): 503-509.
 - [10] VISWANATHAN V, KRISHNAMOORTHY E, KUMPATLA S, et al. Clinical and biochemical characteristics and the association of angiotensin type 1 receptor with normoalbuminuric chronic kidney disease among South Indian type 2 diabetes population[J]. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2019, 39(2): 254-261.
 - [11] YAMANOUCHI M, FURUICHI K, HOSHINO J, et al. Nonproteinuric versus proteinuric phenotypes in diabetic kidney disease: a propensity Score-matched analysis of a nationwide[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(5): 891-902.
 - [12] PICHAIWONG W, HOMSUWAN W, LEELAHAVANICHKUL A. The prevalence of normoalbuminuria and renal impairment in type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Nephrol*, 2019, 92(2): 73-80.
 - [13] 杜瑞琴, 张毅, 李全民. 正常白蛋白尿的 2 型糖尿病肾病患者的临床特点调查[J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9(8): 494-498.
 - [14] PENNO G, SOLINI A, ORSI E, et al. Non-albuminuric renal impairment is a strong predictor of mortality in individuals with type 2 diabetes: the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicentre study[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(11): 2277-2289.
 - [15] DAYEM S A E, BOHY A E M E, SHEHABY A E. Value of the intrarenal arterial resistivity indices and different renal biomarkers for early identification of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 29(3): 273-279.
 - [16] KHAN F A, FATIMA S S, KHAN G M, et al. Evaluation of kidney injury molecule-1 as a disease progression biomarker in diabetic nephropathy[J]. *Pak J Med Sci*, 2019, 35(4): 1-5.
 - [17] 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 Meta Syndr*, 2018, 12(5): 649-652.
 - [18] SISMAN P, GUL O O, DIRICAN M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients[J]. *Endocrine Abstracts*, 2018, 66(1): 419.
 - [19] 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.
 - [20] ZHANG D, YE S, PAN T. The role of serum and urinary biomarkers in the diagnosis of early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Peer J*, 2019, 7(1): e7079.
 - [21] KHASANOVA Y V, GALKINA A B, NELAEVA A A, et al. Features of lipid metabolism and level of pro-inflammatory cytokines in patients with type-2 diabetes and with diabetic nephropathy depending on the stage of chronic kidney disease[J]. *Endocrinol Metab Syndr*, 2018, 7(6): 3-6.
 - [22] SANGOI M B, TATSCH E, HAUSEN B S, et al. Urinary inflammatory cytokines as indicators of kidney damage in type 2 diabetic patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 460: 178-183.
 - [23] VISWANATHAN V, SIVAKUMAR S, SEKAR V, et al. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid binding protein at various stages of nephropathy[J]. *Indian J Nephrol*, 2015, 25(5): 269-273.
 - [24] MILAS O, GADALEAN F, VLAD A, et al. Deregulated profiles of urinary microRNAs may explain podocyte injury and proximal tubule dysfunction in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Investig Med*, 2018, 66(4): 747-454.
 - [25] BARUTTA F, TRICARICO M, CORBELLINI A, et al. Urinary exosomal microRNAs in incipient diabetic nephropathy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): 73798.
 - [26] PUGLIESE G, SOLINI A, BONORA E, et al. Distribution of cardiovascular disease and retinopathy in patients with type 2 diabetes according to different classification systems for chronic kidney disease: a cross-sectional analysis of the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13(1): 59.
 - [27] WU D, XUAN Y, RUAN Y, et al. Prevalence of macro- and microvascular complications in patients with type 2 diabetes and kidney disease with or without albuminuria in a single Chinese Diabetes Centre[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2016, 13(1): 21-30.
 - [28] MACLSAAC R J, PANAGIOTOPOULOS S, MCNEIL K, et al. Is nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(7): 1560-1566.
 - [29] EKINCI E I, JERUMS G, SKENE A, et al. Renal structure in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11): 3620-3626.
 - [30] FIORETTO P, MAUER M, BROCCO E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria[J]. *Diabetologia*, 1996, 39(12): 1569-1576.
 - [31] SILVA R, MENG C, COENTRÃO L, et al. Diabetic nephropathy and its two phenotypes: the proteinuric and non-proteinuric[J]. *Port J Nephrol Hypert*, 2017, 31(2): 122-131.
 - [32] BUDHIRAJA P, THAJUDEEN B, POPOVTZER M. Absence of albuminuria in type 2 diabetics with classical diabetic nephropathy: Clinical pathological study[J]. *J Biomed Sci Engin*, 2013, 6(1): 20-25.
 - [33] ARAKI S, HANEDA M, SUGIMOTO T, et al. Polymorphisms of the protein kinase C- β gene (PRKCB1) acceler-

ate kidney disease in type 2 diabetes without overt proteinuria[J]. Diabetes Care, 2006, 29(4): 864-868.

[34] ROY S. Normoalbuminuric diabetic kidney disease-an often missed entity [J]. Nephrol, 2018, 8(8): 24-29.

[35] CARRERO J J, HECKING M, CHESNAYE N C, et al. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(3): 151-164.

(收稿日期: 2019-12-05 修回日期: 2020-02-15)

• 综 述 •

人新饱食分子蛋白 1 在妊娠期代谢异常中的研究进展*

谢国丽 综述, 吴志宏, 秦艺畅, 马 健 审校
(成都市锦江区妇幼保健院, 四川成都 610000)

摘 要:人新饱食分子蛋白 1(Nesfatin-1)是一种分泌性肽,与抑食功能有关,但其作用机制尚未完全阐明。国内外学者研究发现, Nesfatin-1 不仅影响抑食功能,还参与能量代谢。目前, Nesfatin-1 在 2 型糖尿病、代谢综合征、妊娠期糖尿病及摄食行为中的研究较多,而在妊娠期代谢异常等方面涉及甚少。该文就 Nesfatin-1 在妊娠期代谢异常的研究进展作一综述。

关键词:新饱食分子蛋白 1; 妊娠期代谢异常; 前体核组蛋白 2; 抑食功能; 糖脂代谢
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.10.022 **中图法分类号:**R714.2; R589
文章编号:1673-4130(2020)10-1241-04 **文献标识码:**A

Research progress of human new satiety molecular protein 1 in metabolic abnormalities during pregnancy*
XIE Guoli, WU Zhihong, QIN Yichang, MA Jian
(Chengdu Jinjiang District Maternal and Child Health Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China)

Abstract: Human neosatisfactory molecular protein 1(Nesfatin-1) is a secretory peptide related to anti-feeding function, but its mechanism of action has not been fully elucidated. Scholars at home and abroad have found that Nesfatin-1 not only affects anti-eating function, but also participates in energy metabolism. At present, Nesfatin-1 has been studied more in type 2 diabetes, metabolic syndrome, gestational diabetes and feeding behaviors, but in other aspects of metabolic abnormality during pregnancy, few domestic and foreign scholars have been involved. This article reviews the research progress on the metabolic abnormalities of Nesfatin-1 during pregnancy.

Key words: neosatisfactory molecular protein 1; metabolic abnormalities during pregnancy; precursor nuclear histone 2; antifeedant function; glucose and lipid metabolism

妊娠期代谢异常主要是指妊娠期间蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病理状态,是一组复杂的代谢紊乱综合征。表现为肥胖、高血糖、高血压、血脂异常、高血黏、高尿酸、高脂肪肝和高胰岛素血症。所以有学者把妊娠期代谢异常也称为妊娠期代谢综合征。常见相关的代谢异常并发症有妊娠期糖尿病(GDM)、妊娠期高血压、妊娠期肥胖等^[1]。随着社会的高速发展及人们生活方式的转变,妊娠代谢异常的发生率大幅攀升。妊娠期代谢异常对母亲和胎儿都会造成巨大的影响。导致抽搐、昏迷、心肾功能衰竭、流产、早产、巨大儿、艰难产、胎儿死宫内及剖宫产的概率增加。新生儿易出现新生儿低血糖、呼吸障碍、高胆红素血症等。母亲产后患心血管疾病、代谢综合征、2 型糖尿病、高血压等代谢性疾病的可能性高于正常妊娠妇女^[2]。国内外对妊娠期代谢异常的研究很多,但是妊娠期代谢异常的机制尚不明确。GDM 的发病机制与遗传基因、炎症因子、脂肪细胞因子及胰岛素抵抗有关。妊娠期高血压的病因也有遗传易感、免疫适应不良、胎盘缺血、氧化应激等。

1 人新饱食分子蛋白 1(Nesfatin-1)

1.1 Nesfatin-1 的生物学表达及分布 Nesfatin-1 最初是 2006 年由日本学者 OH-I 等^[3]在 SQ-5 细胞株

* 基金项目:四川省卫生健康委员会科研项目(17PJ525)。
本文引用格式:谢国丽,马健,秦艺畅,等.人新饱食分子蛋白 1 在妊娠期代谢异常中的研究进展[J].国际检验医学杂志,2020,41(10): 1241-1244.