

• 论 著 •

尿 ZAG、KIM-1 和 NGAL 联合检测在糖尿病肾病诊断中的价值

储 辉¹, 林 宁², 刘艳秋², 陆卫平^{1△}

1. 南京医科大学附属淮安第一医院内分泌科, 江苏淮安 223000; 2. 江苏省淮安市第一人民医院
分院检验科, 江苏淮安 223002

摘 要:目的 探讨尿液中锌- α -2-糖蛋白(ZAG)、肾损伤分子 1(KIM-1)和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)联合检测在糖尿病肾病中的诊断价值。方法 选取 2018 年 1—12 月在南京医科大学附属淮安第一医院确诊的单纯糖尿病患者 43 例为糖尿病对照组; 糖尿病肾病患者 77 例, 按照清晨尿标本清蛋白/肌酐比值(UACR)分为 2 组, 糖尿病微量清蛋白尿组(38 例, UACR 30~300 mg/g)、糖尿病大量清蛋白尿组(39 例, UACR>300 mg/g)。并选取同期体检健康者 38 例为健康对照组。收集研究对象 24 h 尿液, 利用酶联免疫吸附测定检测尿液中 ZAG、KIM-1 及 NGAL 的水平。评估 ZAG、KIM-1 及 NGAL 与临床指标的相关性, 并通过受试者工作特征曲线分析 3 项指标联合检测的诊断效能。结果 糖尿病肾病患者尿液中 ZAG、KIM-1 和 NGAL 水平均高于体检健康者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。尿液中的 ZAG、KIM-1 和 NGAL 水平均与 UACR、mAlb 及糖尿病病程呈正相关, 与估算肾小球滤过率呈负相关。3 项指标联合检测的诊断效能均高于某 1 项指标单独检测。结论 尿液中的 ZAG、KIM-1 和 NGAL 水平对诊断糖尿病肾病有较高的临床价值, 3 项指标联合检测诊断效能更高。

关键词: 2 型糖尿病; 糖尿病肾病; 锌- α -2-糖蛋白; 肾损伤分子-1; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.01.019 中图法分类号:R587.1
文章编号:1673-4130(2021)01-0083-05 文献标志码:A

Diagnostic value of urinary ZAG, KIM-1 and NGAL in diabetic nephropathy

CHU Hui¹, LIN Ning², LIU Yanqiu², LU Weiping^{1△}

1. Department of Endocrinology, Huai'an First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Branch Hospital of Huai'an First People's Hospital, Huai'an, Jiangsu 223002, China

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of combined detection of zinc- α -2-glycoprotein (ZAG), kidney injury molecule-1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in diabetic nephropathy. **Methods** A total of 43 patients with simple diabetes mellitus diagnosed in the Huai'an First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from January to December 2018 were selected as the control group; 77 patients with diabetic nephropathy were divided into two groups according to the ratio of albumin to creatinine (UACR) in the morning urine samples, the microalbuminuria group (38 cases, UACR 30—300 mg/g) and the diabetic macroalbuminuria group (39 cases, UACR>300 mg/g). Meanwhile, 38 healthy people in the same period were selected as the healthy control group. 24 h urine samples were collected and the levels of ZAG, KIM-1 and NGAL in urine were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The correlation of ZAG, KIM-1 and NGAL with biochemical indexes were evaluated, and the diagnostic efficacy of combined detection of the three indicators were analyzed by receiver operating characteristic curve. **Results** The levels of ZAG, KIM-1 and NGAL in the urine of diabetic nephropathy patients were higher than those of healthy people ($P<0.05$). The levels of ZAG, KIM-1 and NGAL in urine positively correlated with UACR, mAlb and the course of diabetes, but negatively correlated with estimated glomerular filtration rate. The diagnostic efficiency of combined detection of three indicators was higher than that of a single index. **Conclusion** The levels of ZAG, KIM-1 and NGAL in urine are of high clinical value in the diagnosis of diabetic nephropathy, and the combined detection of the three indicators is more effective.

作者简介: 储辉, 男, 副主任医师, 主要从事糖尿病肾病相关研究。△ 通信作者, E-mail: hyhalwp@sina.com。

本文引用格式: 储辉, 林宁, 刘艳秋, 等. 尿 ZAG、KIM-1 和 NGAL 联合检测在糖尿病肾病诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(1):

Key words: type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; zinc- α -2-glycoprotein; kidney injury molecule-1; neutrophil gelatinase associated lipocalin

随着人民生活水平的提高,糖尿病患病率逐年增加^[1]。临床上糖尿病中最常见,致死率、致残率最高的并发症是糖尿病肾病(DN)。DN 是一种微血管并发症,临床主要表现为肾小球硬化、肾小球基底膜增厚、肾间质纤维化、高血压、高蛋白尿及肾小球滤过率降低^[2]。目前,临床上主要依据血尿素氮、血清肌酐、估算肾小球滤过率(eGFR)和尿微量清蛋白(mAlb)来诊断 DN 和判断 DN 的进展^[3]。然而,这些标志物常在肾损伤早期由于肾脏的代偿作用而受到影响,致使其诊断灵敏度和特异度低,不能及时确诊早期 DN。研究表明糖尿病患者肾小管的损伤要早于或伴随肾小球损伤,因此,肾小管损伤相关分子在诊断早期 DN 中可能更有价值^[4]。目前,在 DN 的早期诊断上还存在众多挑战。有研究认为尿液中肾损伤分子 1(KIM-1)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)和锌- α -2-糖蛋白(ZAG)能反映 DN 的发生与发展^[5-7]。本研究拟通过酶联免疫吸附测定(ELISA)同时检测尿液中 ZAG、KIM-1 和 NGAL 的水平,探讨三者联合检测在 DN 诊断中的价值,为 DN 诊断寻找临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1—12 月南京医科大学附属淮安第一医院内分泌科住院的 DN 患者 77 例,其中男 40 例、女 37 例,平均年龄(63.1 ± 6.2)岁。选取同期该院体检健康者 38 例为健康对照组(A 组),其中男 19 例、女 19 例,平均年龄(63.4 ± 6.5)岁。选取同期该院住院的单纯糖尿病患者 43 例(UACR<30 mg/g)作为糖尿病对照组(B 组),其中男 24 例、女 19 例,平均年龄(63.8 ± 7.0)岁。DN 患者根据清晨中段尿标本清蛋白/肌酐比值(UACR)分为 2 组:糖尿病微量清蛋白尿组(C 组,38 例,UACR 30~300 mg/g)、糖尿病大量清蛋白尿组(D 组,39 例,UACR>300 mg/g)。纳入标准:均符合世界卫生组织 1999 年颁布的糖尿病诊断标准^[8]和中国 2 型糖尿病防治指南(2017 版)^[9]相关标准。排除标准:(1)妊娠、哺乳期女性;(2)活动性感染;(3)心功能Ⅲ级及以上;(4)糖尿病急性并发症:糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高血糖高渗状态、糖尿病乳酸酸中毒;(5)各种原发性及继发性肾脏疾病;(6)肿瘤;(7)泌尿系统炎症、结石;(8)血液系统疾病、自身免疫性疾病;(9)丙氨酸氨基转移酶与天门冬氨酸氨基转移酶比值>2;(10)血糖、血压控制不佳。

1.2 仪器与试剂 台式离心机、全自动生化分析仪购自美国 Beckman Coulter 公司;酶标仪购自中国 Rayto 公司;KIM-1 ELISA 试剂盒和 NGAL ELISA 试剂盒均购自英国 Abcam 公司;ZAG ELISA 试剂盒购自美国 RD 公司。

1.3 方法 所有受试者在生活饮食规律的情况下,收集 24 h 尿液,严格按无菌和防腐原则留取,混匀后取 5 mL,于-80℃冰箱保存;空腹抽取静脉血 5 mL,1 500 r/min 离心 10 min,取上清液,于-80℃冰箱保存。待收集完毕后,统一检测。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 SPSS19.0 软件进行处理分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验和方差分析。变量间的相关性采用 Pearson 相关分析。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价尿液中 KIM-1、NGAL 及 ZAG 在 DN 中的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较 与 A 组比较,B 组、C 组、D 组的年龄、体质量、体质量指数(BMI)、收缩压、舒张压差异均无统计学意义($P > 0.05$);空腹血糖(FBG)、HbA1c 水平均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。B 组、C 组、D 组各组间年龄、体质量、BMI、病程、收缩压、舒张压、FBG、HbA1c 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);mAlb、UACR、eGFR 及肌酐水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组 KIM-1、NGAL 和 ZAG 水平比较 结果显示,与 A 组比较,B 组、C 组、D 组 KIM-1、NGAL 及 ZAG 水平均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。并且 DN 患者 KIM-1、NGAL、ZAG 的水平随着患者肾损伤程度的加重而升高。见图 1。

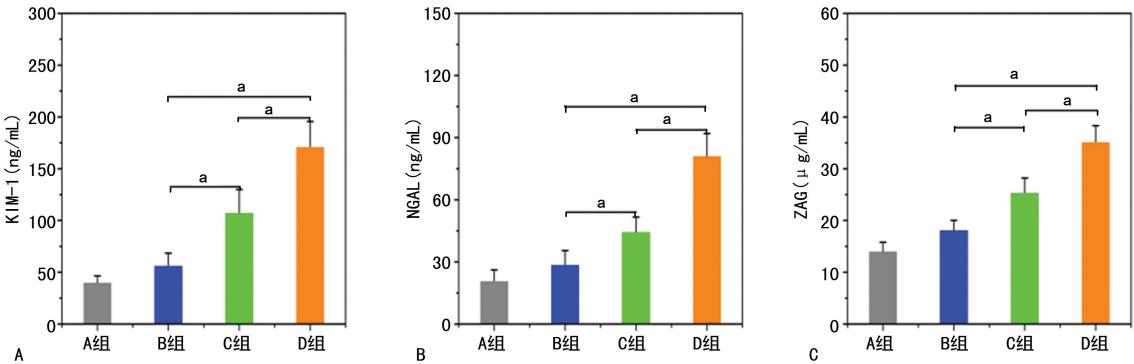
2.3 DN 患者尿液中 KIM-1、NGAL 和 ZAG 与临床指标之间的关系 结果显示,DN 患者 KIM-1 水平与 UACR($r = 0.782, P < 0.05$)、mAlb($r = 0.789, P < 0.05$)、NGAL($r = 0.834, P < 0.05$)、ZAG($r = 0.874, P < 0.05$)及糖尿病病程($r = 0.699, P < 0.05$)呈正相关,而与 eGFR($r = -0.706, P < 0.05$)呈负相关。DN 患者 NGAL 水平与 UACR($r = 0.906, P < 0.05$)、mAlb($r = 0.753, P < 0.05$)、ZAG($r = 0.888, P < 0.05$)及糖尿病病程($r = 0.691, P < 0.05$)呈正相关,而与 eGFR($r = -0.668, P < 0.05$)呈负相关。DN 患者 ZAG 水平与 UACR($r = 0.888, P < 0.05$)、mAlb($r = 0.717, P < 0.05$)及糖尿病病程($r = 0.673, P < 0.05$)呈正相关,而与 eGFR($r = -0.711, P < 0.05$)呈负相关。

2.4 KIM-1、NGAL 和 ZAG 单独或联合用于 DN 患者肾功能损伤的诊断效能 KIM-1、NGAL、ZAG 指标联合诊断 AUC 为 0.869,特异度为 0.862,灵敏度为 0.765,均高于某 1 项指标单独诊断,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 各组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

指标	A 组	B 组	C 组	D 组
年龄(岁)	63.4±6.5	63.8±7.0	63.0±6.6	63.2±6.3
体质量(kg)	62.8±7.6	63.7±8.3	63.8±7.5	63.8±8.7
BMI(kg/m ²)	24.0±1.9	24.5±2.3	24.3±2.0	23.2±2.2
病程(年)	—	7.8±2.0	9.7±1.7	12.8±1.9
舒张压(mm Hg)	76.4±6.7	76.7±9.3	76.3±10.2	77.7±8.3
收缩压(mm Hg)	122.3±9.9	122.9±14.6	121.1±14.9	122.2±13.4
FBG(mmol/L)	4.9±0.6	7.2±0.7 ^a	7.4±0.8 ^a	7.4±0.7 ^a
HbA1c(%)	4.7±0.2	7.7±0.9 ^a	7.9±0.8 ^a	8.0±0.8 ^a
肌酐(μmol/L)	68.5±12.7	68.5±12.0	82.5±12.8 ^{ab}	94.8±19.4 ^{abc}
mAlb(mg/L)	1.1±0.4	1.2±0.6	16.8±4.6 ^{ab}	100.7±30.8 ^{abc}
UACR(mg/g)	10.6±3.1	11.7±4.1	139.2±46.6 ^{ab}	424.5±69.2 ^{abc}
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	113.3±8.7	111.2±12.7	83.6±17.7 ^{ab}	71.4±18.4 ^{abc}

注:—为此项无数据;与 A 组比较,^a $P<0.05$;与 B 组比较,^b $P<0.05$;与 C 组比较,^c $P<0.05$ 。



注:A 组为 KIM-1 水平;B 组为 NGAL 水平;C 组为 ZAG 水平;a 为 $P<0.05$ 。

图 1 各组 KIM-1、NGAL 和 ZAG 水平比较

表 2 KIM-1、NGAL 和 ZAG 单独或联合用于 DN 患者肾功能损害的诊断效能

指标	AUC	95%CI	最佳临界值	特异度	灵敏度	阴性预测值	阳性预测值	约登指数
KIM-1	0.756	0.713~0.852	56.571 ng/mL	0.786	0.655	0.677	0.783	0.441
NGAL	0.733	0.752~0.887	28.667 ng/mL	0.825	0.664	0.603	0.785	0.469
ZAG	0.749	0.698~0.821	18.188 μg/mL	0.834	0.656	0.622	0.792	0.490
联合诊断	0.869	0.675~0.894	—	0.862	0.765	0.692	0.855	0.627

注:—为此项无数据。

3 讨 论

DN 早期临床表现缺少特异性,病程多进展至不可逆阶段才被发现,早期肾损伤的诊断预测和防治是控制和降低其危害的一个重要途径。目前,血清和尿液中 ZAG、KIM-1 及 NGAL 应用于肾功能损伤的诊断或者预后均有报道^[5-7],但 3 项指标联合检测用于诊断 DN 的报道较少。本研究评估了 ZAG、KIM-1 及 NGAL 3 项指标在 DN 患者尿液中的表达情况,为这些指标用于临床 DN 的诊断提供更多的数据支持,同时,本研究比较了 3 项指标联合检测用于早期诊断 DN 的临床价值,期望为 DN 的早期诊断提供更为准确和无创的方法。

KIM-1 是一种 1 型上皮膜糖蛋白,表达于近端小管细胞的膜尖上,在炎症、纤维化和肾小管损伤中高表达。研究表明,KIM-1 的水平在急性肾损伤的小鼠模型的尿液中升高,并且在尿肌酐水平发生改变之前就能检测到 KIM-1 的变化^[10]。另一方面,在 DN 患者中尿 NGAL 水平升高与终末期肾脏病进展相关,并且尿液中高水平的 NGAL 与血清肌酐水平升高及 eGFR 水平降低相关^[11]。此外,ZAG 被认为可以通过旁分泌或自分泌等途径影响瘦素等水平的表达,从而参与肥胖和胰岛素抵抗^[12]。有研究发现 DN 患者尿液中 ZAG 水平高于健康人群,且 ZAG 可先于 mAlb 被检测到,表明 ZAG 是早期诊断 DN 的可靠标

志物^[13]。

本研究结果表明,尿液中的 ZAG、KIM-1 及 NGAL 在 DN 患者中的水平均高于体检健康者,并随着病程的进展而升高。DN 患者尿液中 ZAG、KIM-1 及 NGAL 的水平均与常规反映肾功能损伤的指标:UACR、mAlb、糖尿病病程及 eGFR 相关。研究发现肾小管细胞损伤导致吸附过程受阻,随之代偿性引起管状产物增加,并导致 KIM-1 水平升高^[14]。这表明 KIM-1 可以预测早期肾损伤。另一方面,DE-CARVALHO 等^[15]和 SATIRAPOJ 等^[16]均发现 DN 患者尿液和血清中 KIM-1 的水平随着 UACR 水平的升高而升高,并且高于健康人群,结果与本研究较一致,表明尿液中 KIM-1 的水平可作为诊断早期 DN 的标志物。在 NGAL 的研究方面,本研究发现尿液中 NGAL 在 DN 患者尿液中的水平均高于体检健康者,并且随着患者肾损伤的发生和发展而升高。GARG 等^[17]研究发现,糖尿病伴有微量尿清蛋白的患者尿液中 NGAL 平均水平高于糖尿病不伴有微量尿清蛋白患者,结果与本研究一致,说明 NGAL 可作为诊断 DN 的指标。另外, LIM 等^[18]和 ELHEFNAWY 等^[13]均发现 ZAG 的水平在 DN 患者中高于体检健康者,并且 ZAG 可先于 mAlb 被检测到,证明 ZAG 可作为预测早期 DN 的标志物。这些报道与本研究的结果一致,证明 ZAG 的检测可预判早期 DN。

以上结果表明 DN 患者尿液中 ZAG、KIM-1 及 NGAL 均可作为 DN 的诊断标志物。由于单一指标容易受到一些与指标相关特定因素的影响,因此,利用单一指标来诊断疾病存在诸多不足之处。基于此,本研究探讨了尿 KIM-1、NGAL 和 ZAG 联合检测诊断 DN 的价值。ROC 曲线结果显示,3 项指标联合检测的诊断效能均优于某 1 项指标单独检测。这可能是三者都在肾小管细胞表面高表达,而肾脏发生损伤时,肾小管最先损伤导致。多指标的联合检测显示了较为优越的临床诊断评估价值,因此,多指标联合检测用于疾病的诊断在临床上的应用将更为广泛。

综上所述, DN 患者尿液中 ZAG、KIM-1 及 NGAL 的水平均高于体检健康者,且上述指标水平随着患者肾损伤的发展而升高; DN 患者尿液中 ZAG、KIM-1 和 NGAL 的水平均与 UACR、mAlb 及糖尿病病程呈正相关,而与 eGFR 呈负相关; DN 患者尿液中 ZAG、KIM-1 和 NGAL 的水平在 UACR、UmAlb 升高前升高,对早期诊断 DN 有较高的临床价值,而 3 项指标联合检测用于诊断 DN 的价值更高。

参考文献

[1] 黄阁璐. 尿酸水平在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的应用价值[D]. 西安:西安医学院,2018.

- [2] PAPADOPOULOU-MARKETOU N, PASCHOU S A, MARKETOS N, et al. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes[J]. *Minerva Med*, 2018, 109(3): 218-228.
- [3] NORRIS K C, SMOYER K E, ROLLAND C, et al. Albuminuria, serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate as predictors of cardio-renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and kidney disease: a systematic literature review[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 36.
- [4] SATIRAPOJ B, NAST C C, ADLER S G. Novel insights into the relationship between glomerular pathology and progressive kidney disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2012, 19(2): 93-100.
- [5] SATIRAPOJ B, ARAMSAOWAPAK K, TANGWONGLERT T, et al. Novel tubular biomarkers predict renal progression in type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study[J]. *J Diabetes Res*, 2016: 3102962.
- [6] WANG Y, LI Y M, ZHANG S, et al. Adipokine zinc-alpha-2-glycoprotein as a novel urinary biomarker presents earlier than microalbuminuria in diabetic nephropathy[J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(2): 278-286.
- [7] XU L L, YU W H, NIU M, et al. Serum ZAG levels were associated with eGFR mild decrease in T2DM patients with diabetic nephropathy[J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017: 5372625.
- [8] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7): 539-553.
- [9] 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.
- [10] DANTAS R T, SAMPAIO T L, LIMA D B, et al. Evaluation of KIM-1 as an early biomarker of snakebite-induced AKI in mice[J]. *Toxicon*, 2018, 151: 24-28.
- [11] GALA-BLADZINSKA A, ZYLKA A, DUMNICKA P, et al. Sterile leukocyturia affects urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration in type 2 diabetic patients[J]. *Arch Med Sci*, 2017, 13(2): 321-327.
- [12] HASSAN M I, WAHEED A, YADAV S, et al. Zinc alpha 2-glycoprotein: a multidisciplinary protein[J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(6): 892-906.
- [13] ELHEFNAWY K A, EMAD G, ISMAIL M, et al. Zinc alpha 2 glycoprotein as an early biomarker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Bras Nefrol*, 2019, 41(4): 509-517.
- [14] FU W J, LI B L, WANG S B, et al. Changes of the tubular markers in type 2 diabetes mellitus with glomerular hyperfiltration[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 95(1): 105-109.

(下转第 90 页)

率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=9.8297, P<0.05$)。

流产胚胎染色体以 16-三体、22-三体和 45,X 染色体最常见。本研究中,试验组用 SNP-array 技术检出的染色体异常包括非整倍体、整倍体及染色体微缺失和微重复,其中染色体非整倍体发生率最高。试验组染色体非整倍体异常的发生率为 79.81% (83/104),染色体非整倍体异常又以 16-三体最为常见,22-三体和 45,X 染色体的发生率并列排第 2 位。对照组中染色体非整倍体异常的发生率为 89.85% (177/197),FISH 技术检测到的染色体异常以 16-三体为最常见,其次是 45,X 染色体和 22-三体,发生率排第 2 位和 3 位。

综上所述,在检查自然流产妊娠物染色体异常的效果上,SNP-array 技术明显优于以往的 FISH 技术,值得临床应用推广。该技术在自然流产分子遗传学分析中有显著优越性,因此,有必要对稽留流产患者进行 SNP-array 技术检测,不但可以明确病因,更能为患者提供遗传咨询和再生育指导^[19]。

参考文献

- [1] 谢晓蕊.单核苷酸多态性微阵列技术(SNP-array)在自然流产遗传学诊断中的应用[D].福建:福建医科大学,2018.
- [2] 卢建,黄伟伟,王继成,等.染色体微阵列技术在自然流产胚胎组织染色体检测中的应用[J].中国优生与遗传杂志,2017,25(7):38-40.
- [3] 刘祥举.自然流产的遗传学检测研究进展[J].分子诊断与治疗杂志,2019,11(4):338-342.
- [4] 尹婷,王志伟,王永安,等.基于染色体微阵列分析技术对胚胎停育患者流产绒毛组织遗传因素的研究[J].中国妇幼保健,2019,34(16):3733-3735.
- [5] 郑峥,顾向应,刘欣燕,等.早期妊娠稽留流产治疗专家共识[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(1):70-71.
- [6] 孙义锡,罗玉琴,钱叶青,等.单核苷酸多态性微阵列芯片在早期自然流产绒毛组织遗传学分析中的应用[J].浙江大学学报(医学版),2017,46(3):262-267.
- [7] 鄢磊,张雪瑞,曹东华.荧光原位杂交技术在检测自然流

产组织染色体数目异常中的价值和意义[J].中国医药指南,2019,17(19):125-126.

- [8] 曾海燕,吴杰.荧光原位杂交技术与染色体核型分析在产前诊断中的应用[J].国际检验医学杂志,2015,36(4):501-505.
- [9] 韩峰,胡志坚,廖伟芳,等.SNP 微阵列检测染色体异常与稽留流产的关系研究[J].当代医学,2019,25(28):14-16.
- [10] RIGGS E R, ANDERSEN E F, CHERRY A M, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics (ACMG) and the clinical genome resource (ClinGen) [J]. Genet Med, 2020, 22(2): 245-257.
- [11] REDON R, ISHICAWA S, FITCH K R, et al. Global variation in copy number in the human genome[J]. Nature, 2006, 444(7118): 444-454.
- [12] 赵和永.全基因组拷贝数变异检测在产前高通量测序异常信号分析中的应用研究[D].济南:山东大学,2015.
- [13] 胡婷,朱红梅,张竹,等.染色体微阵列分析在检测自然流产胚胎染色体异常中的应用[J].四川大学学报(医学版),2017,48(5):732-735.
- [14] 施建有,童郁,蔡晓晓,等.应用 FISH 技术快速诊断 512 例稽留流产者绒毛组织染色体数目异常[J].中国优生与遗传杂志,2018,26(7):22-24.
- [15] 刘丹,丁翔,唐国栋,等.200 例稽留流产绒毛染色体的间期 FISH 分析[J].生殖医学杂志,2019,28(5):548-552.
- [16] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].9 版.北京:人民卫生出版社,2018:70.
- [17] 朱正错.早期自然流产胚胎染色体数目异常的临床分析[J].中国优生与遗传杂志,2017,25(5):47-49.
- [18] 阳鑫妙,李雯雯.荧光原位杂交和 SNP array 分析用于流产组织查因的对比研究[J].中国优生与遗传杂志,2018,26(9):6-8.
- [19] 怀磊,冷建杭,郭钦贤,等.单核苷酸多态性微阵列技术在自然流产遗传学分析中的应用[J].中国优生与遗传杂志,2017,25(8):13-15.

(收稿日期:2020-05-11 修回日期:2020-08-30)

(上接第 86 页)

- [15] DE-CARVALHO J A, TATSCH E, HAUSEN B S, et al. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as indicators of tubular damage in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes [J]. Clin Biochem, 2016, 49(3): 232-236.
- [16] SATIRAPOJ B, POOLUEA P, NATA N, et al. Urinary biomarkers of tubular injury to predict renal progression and end stage renal disease in type 2 diabetes mellitus with advanced nephropathy: a prospective cohort study

[J]. J Diabetes Complications, 2019, 33(9): 675-681.

- [17] GARG V, KUMAR M, MAHAPATRA H S, et al. Novel urinary biomarkers in pre-diabetic nephropathy [J]. Clin Exp Nephrol, 2015, 19(5): 895-900.
- [18] LIM S C, LIYING D Q, TOY W C, et al. Adipocytokine zinc alpha2 glycoprotein (ZAG) as a novel urinary biomarker for normo-albuminuric diabetic nephropathy [J]. Diabet Med, 2012, 29(7): 945-949.

(收稿日期:2020-05-02 修回日期:2020-09-16)