

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2026.02.0160

论著

血清 Angpt-2、Angptl4 和尿 KIM-1 水平对早期糖尿病肾脏疾病的诊断价值

王雅文, 张盈莹, 牛文彦

(天津医科大学朱宪彝纪念医院检验科, 天津市内分泌研究所, 国家卫健委激素与发育重点实验室, 天津市代谢性疾病重点实验室, 天津 300134)

摘要 检测糖尿病肾脏疾病患者血清血管生成素-2(Angpt-2)、血管生成素样蛋白4(Angptl4)和尿肾损伤分子-1(KIM-1)水平,探究其在早期糖尿病肾脏疾病中的诊断价值。**方法:**分析2024年10月—2025年5月在天津医科大学朱宪彝纪念医院就诊的105例2型糖尿病患者临床资料,依据尿微量白蛋白/肌酐比值(ACR)的Mogensen分期标准将所有患者划分为:正常白蛋白尿组(NA组)、微量白蛋白尿组(MA组)和临床白蛋白尿组(CA组),每组各35例。同时从本医院同期健康体检者中随机抽样阴性对照组(NC组)35名。对各组一般生化指标和肾损伤相关指标进行比较,通过受试者工作特征(ROC)曲线评价血清Angpt-2、Angptl4和尿KIM-1单独及联合检测对早期糖尿病肾脏疾病的诊断价值。**结果:**尿KIM-1水平与ACR呈正相关($H=79.81, P<0.01$);而血清Angpt-2、Angptl4水平与ACR呈负相关($H=49.52, 40.39, 均 P<0.01$)。在诊断效能方面,尿KIM-1、血清Angpt-2、Angptl4单独检测的曲线下面积(AUC)分别为0.909、0.799、0.682,95%CI依次为0.861~0.958、0.727~0.871、0.593~0.771。当3个指标联合诊断糖尿病肾脏疾病时,AUC提升至0.935(95%CI: 0.896~0.974)。**结论:**血清Angpt-2、Angptl4和尿KIM-1的单独检测均对早期糖尿病肾脏疾病的诊断具有临床意义,而三者联合检测将进一步提高诊断能力。

关键词 血管生成素-2;血管生成素样蛋白4;肾损伤分子-1;糖尿病肾脏疾病

中图分类号 R587.2

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2026)02-0160-05

Diagnostic value of serum Angpt-2, Angptl4 and urinary KIM-1 level in early-stage diabetic kidney disease

WANG Yawen, ZHANG Yingying, NIU Wenyan

(Department of Laboratory, Tianjin Medical University Chu Hsien-I Memorial Hospital, Tianjin Institute of Endocrinology, Key Laboratory of Hormones and Development of the National Health Commission, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin 300134, China)

Abstract Objective: To determine the levels of serum angiotensin-2 (Angpt-2), angiotensin-like protein 4 (Angptl4), and urinary kidney injury molecule-1 (KIM-1) in patients with diabetic kidney disease (DKD), and investigate their clinical diagnostic value in early-stage DKD. **Methods:** The clinical data from 105 patients with type 2 diabetes mellitus admitted to Chu Hsien-I Memorial Hospital of Tianjin Medical University from October 2024 to May 2025 were analyzed. According to the Mogensen staging criteria based on the urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR), all patients were divided into three groups: the normal albuminuria group (NA group), microalbuminuria group (MA group), and clinical albuminuria group (CA group), with 35 cases in each group. Additionally, 35 healthy individuals from routine health examinations during the same period were randomly selected as a negative control group (NC group). The general biochemical parameters and kidney injury-related indicators were compared among the groups. The diagnostic value of serum Angpt-2, Angptl4, and urinary KIM-1, both individually and in combination, for early-stage DKD was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results:** Urinary KIM-1 levels showed a positive correlation with ACR ($H=79.81, P<0.01$). In contrast, serum Angpt-2 and Angptl4 levels were negatively correlated with ACR ($H=49.52, 40.39, 均 P<0.01$). Regarding diagnostic performance, the areas under the curve (AUC) for urinary KIM-1, serum Angpt-2, and Angptl4 alone were 0.909, 0.799, and 0.682, respectively, with 95% confidence intervals (CI) of 0.861-0.958, 0.727-0.871, and 0.593-0.771. When these three markers were combined for the diagnosis of DKD, the AUC increased to 0.935 (95% CI: 0.896-0.974). **Conclusion:** The individual measurement of serum Angpt-2, Angptl4, and urinary KIM-1 holds clinical significance for the diagnosis of early-stage DKD. Furthermore, the combined detection of these three biomarkers can further enhance the diagnostic capability.

Key words angiotensin-2; angiotensin-like protein 4; urinary kidney injury molecule-1; diabetic kidney disease

基金项目 国家自然科学基金资助项目(82270856)

作者简介 王雅文(1993-),女,主管技师,硕士在读,研究方向:内分泌免疫学;通信作者:牛文彦,E-mail:wniu@tmu.edu.cn。

糖尿病肾脏疾病是2型糖尿病的常见微血管并发症之一,已成为导致终末期肾病的第二大病因^[1],并且与糖尿病患者的不良预后和死亡率密切相关^[2-3]。大多数糖尿病肾脏疾病初期为不明显的肾脏病变,但随着病程进展,中晚期的肾脏病变几乎不可逆,临床治疗率较低。因此,早期发现糖尿病肾脏疾病对于延缓疾病进展、改善患者预后至关重要。然而,传统诊断指标如尿微量白蛋白(UMA)和估算的肾小球滤过率(eGFR),在糖尿病肾脏疾病早期诊断的灵敏度和特异度等方面存在局限性,易受运动、感染、饮食等因素的影响。及时诊断糖尿病肾脏疾病有助于早期干预、减轻或完全恢复肾功能^[4]。

血管生成素(Angpt-2)、血管生成素样蛋白4(Angpt4)和肾损伤分子-1(KIM-1)是近年报道的肾小管损伤标志物^[5-6]。本研究通过检测健康人群和2型糖尿病患者的血清 Angpt-2、Angpt4 和尿 KIM-1 水平,探讨3个指标单独或联合检测对早期糖尿病肾脏疾病的诊断价值,为今后早期治疗糖尿病肾脏疾病提供数据支持。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2024年10月—2025年5月在天津医科大学朱宪彝纪念医院就诊的2型糖尿病患者105例,其中男80例(76.19%),女25例(23.81%),年龄26~89岁,平均年龄(55.07±12.95)岁。纳入标准:(1)符合《中国糖尿病防治指南(2024年版)》^[7]诊断标准,即UMA和肌酐比值(ACR)30~300 mg/g 和(或)eGFR<60 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹。(2)精神状态良好,生命体征平稳,配合治疗。排除标准:(1)1型及其他类型糖尿病。(2)患原发性高血压、处于妊娠或哺乳期。(3)合并糖尿病急性并发症。(4)存在其他急性肾损伤。(5)处于手术、感染、创伤等应激情况。(6)存在心、肝功能不全。(7)使用降糖类药物。(8)患有恶性肿瘤、自身免疫性疾病等。同时选取35名健康体检者作为健康对照组(NC组),其中男26名(76.29%),女9名(25.71%),年龄24~76岁,平均年龄(62.00±6.00)岁。研究对象均同意,并签署知情同意书。本研究已通过天津医科大学朱宪彝纪念医院医学伦理委员会审核(ZXYJNYYk-MEC2025-54号)。

依据ACR的Mogensen分期标准将纳入研究的2型糖尿病患者分为3组:正常白蛋白尿组(NA组):ACR<30 mg/g;微量白蛋白尿组(MA组):ACR 30~300 mg/g;临床白蛋白尿组(CA组):ACR>300 mg/g。每组各35例。

1.2 研究方法

1.2.1 临床数据收集 收集患者资料和相关检查指标,包括性别、年龄、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、空腹静脉血糖(FPG)、血肌酐(SCr)、尿肌酐(UCr)、UMA、尿N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)。计算eGFR。
1.2.2 指标计算方法 ACR=UMA/UCr;eGFR(使用MDRD方程计算):eGFR=175×SCr×年龄^{-0.179}×性别(男性=1,女性=0.79)^[8]。

1.2.3 标本采集与检测 受试患者采集空腹静脉血,并留取清洁中段尿,3 600 r/min离心10 min后留存上清于-80℃超低温冰箱内冻存备用。采用酶联免疫吸附法检测血清 Angpt-2、Angpt4 及尿液中的 KIM-1(武汉菲恩生物科技有限公司)水平。

1.3 统计学处理 采用SPSS 27.0 统计分析软件进行数据分析处理,计数资料用n(%)表示,采用χ²检验进行比较。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,用方差分析或t检验进行比较,非正态分布的计量资料用M(P₂₅,P₇₅)表示,采用非参数检验进行比较。P<0.05为差异具有统计学意义。绘制受试者工作特征(ROC)曲线进行各指标的诊断价值分析,当曲线下面积(AUC)≥0.75时表示具有较高的诊断价值。

2 结果

2.1 一般资料及相关生化指标比较 4组年龄和性别差异无统计学意义(均P>0.05)。3组2型糖尿病患者的FPG、HbA1c、TG、TC和LDL-C水平均高于NC组,HDL-C水平均低于NC组(均P<0.05)。CA组TC高于NA组和MA组(P<0.05)。同时,CA组LDL-C高于NA组(P<0.05),见表1。

2.2 肾损伤相关指标分析 尿KIM-1和NAG水平随ACR上升呈升高趋势,血清Angpt-2、Angpt4和eGFR水平呈下降趋势(均P<0.05)。CA组尿KIM-1、尿NAG均高于其余3组(均P<0.05),血清Angpt-2、Angpt4、eGFR均低于其余3组(均P<0.05)。MA组尿KIM-1高于NA组及NC组,尿NAG高于NC组,血清Angpt-2、Angpt4低于NC组(均P<0.05)。NA组尿KIM-1高于NC组,血清Angpt-2、Angpt4低于NC组(均P<0.05),见表2。

2.3 血清Angpt-2、Angpt4和尿KIM-1单独或联合应用于早期糖尿病肾脏疾病的诊断效能评价 如图1所示,血清Angpt-2、Angpt4和尿KIM-1的灵敏性和特异性各有不同,均对早期糖尿病肾损伤有一定的诊断作用。尿KIM-1的AUC为0.909,血清Angpt-2为0.799,血清Angpt4为0.682,3个指标

联合诊断时,其 AUC 则提高到 0.935。各指标详细 统计学参数见表 3、4。

表 1 4 组一般资料及相关生化指标比较 $(\bar{x}\pm s, n(\%), M(P_{25}, P_{75}))$

Tab.1 Comparison of general data and related biochemical indicators among 4 groups $[(\bar{x}\pm s), n(\%), M(P_{25}, P_{75})]$

| 指标 | NC 组(n=35) | NA 组(n=35) | MA 组(n=35) | CA 组(n=35) | $\chi^2/F/H$ | P |
|---------------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|-------|
| 性别(男) | 26(74.29) | 26(74.29) | 28(80.00) | 26(74.29) | 0.47 | 0.93 |
| 年龄(岁) | 50.17±16.26 | 53.51±13.60 | 54.83±13.48 | 58.85±12.06 | 1.42 | 0.24 |
| FBP(mmol/L) | 4.96±0.61 | 9.03±1.62 ^a | 9.96±2.68 ^a | 10.03±3.71 ^a | 33.64 | <0.01 |
| HbA1c(%) | 5.74±0.73 | 9.14±2.22 ^a | 9.03±1.78 ^a | 9.06±2.28 ^a | 28.22 | <0.01 |
| TG(mmol/L) | 0.96(0.25, 1.82) | 1.90(1.17, 2.63) ^a | 1.67(1.25, 2.66) ^a | 2.08(1.60, 2.40) ^a | 46.78 | <0.01 |
| TC(mmol/L) | 4.15±0.69 | 5.21±1.47 ^a | 5.28±1.50 ^a | 5.95±1.67 ^{abc} | 10.14 | <0.01 |
| HDL-C(mmol/L) | 1.44±0.30 | 1.05±0.24 ^a | 1.05±0.20 ^a | 1.08±0.45 ^a | 12.94 | <0.01 |
| LDL-C(mmol/L) | 2.71±0.38 | 3.34±0.88 ^a | 3.45±1.02 ^a | 3.83±1.22 ^{ab} | 8.78 | <0.01 |

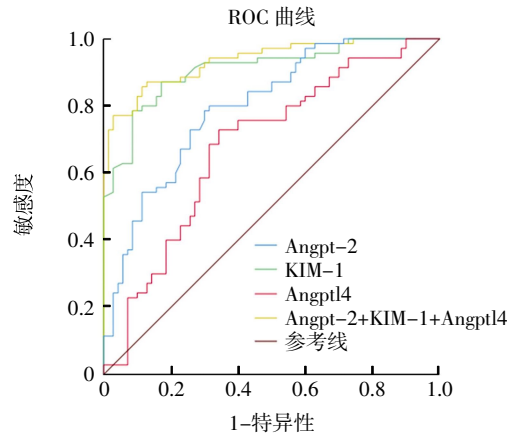
注:NC 组:健康对照组;NA 组:正常白蛋白尿组;MA 组:微量白蛋白尿组;CA 组:临床白蛋白尿组;FPG:空腹静脉血糖;HbA1c:糖化血红蛋白 A1c;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;与 NC 组相比,^aP<0.05;与 NA 组相比,^bP<0.05;与 MA 组相比,^cP<0.05

表 2 4 组肾损伤相关指标比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$

Tab.2 Comparison of renal injury-related indicators among 4 groups $[M(P_{25}, P_{75})]$

| 指标 | NC 组(n=35) | NA 组(n=35) | MA 组(n=35) | CA 组(n=35) | H | P |
|---|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|--------|-------|
| ACR(mg/g) | 10.99(6.03, 22.24) | 4.64(3.26, 13.45) | 94.43(47.78, 169.08) ^{ab} | 823.99(585.53, 2 251.20) ^{abc} | 119.12 | <0.01 |
| Angpt-2(pg/mL) | 806.09(627.06, 1 023.63) | 555.60(480.61, 747.88) ^a | 474.30(369.64, 632.44) ^a | 392.79(218.32, 498.18) ^{ab} | 49.52 | <0.01 |
| Angptl4(ng/mL) | 28.99(26.58, 37.77) | 25.94(18.52, 32.15) ^a | 23.01(20.52, 26.89) ^a | 17.70(15.18, 20.76) ^{abc} | 40.39 | <0.01 |
| NAG(U/L) | 8.30(8.20, 8.40) | 8.50(8.00, 9.30) | 9.20(8.70, 10.50) ^a | 11.30(10.00, 13.00) ^{abc} | 70.66 | <0.01 |
| KIM-1(mg/L) | 0.14(0.07, 0.27) | 0.32(0.22, 0.55) ^a | 0.73(0.52, 0.93) ^{ab} | 1.14(0.58, 1.49) ^{abc} | 79.81 | <0.01 |
| eGFR[mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹] | 112.52(90.84, 125.24) | 109.27(100.19, 116.75) | 100.13(86.81, 112.91) | 72.71(44.40, 99.77) ^{abc} | 28.57 | <0.01 |

注:NC 组:健康对照组;NA 组:正常白蛋白尿组;MA 组:微量白蛋白尿组;CA:临床白蛋白尿组;ACR:尿白蛋白/肌酐比值;Angpt-2:血管生成素-2;Angptl4:血管生成素样蛋白 4;NAG:N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶;KIM-1:肾损伤分子-1;eGFR:估算的肾小球滤过率;与 NC 组相比,^aP<0.05;与 NA 组相比,^bP<0.05;与 MA 组相比,^cP<0.05



注:Angpt-2:血管生成素-2;Angptl4:血管生成素样蛋白 4;KIM-1:肾损伤分子-1;DKD:糖尿病肾脏疾病;ROC:受试者工作特征

图 1 血清 Angpt-2、Angptl4 和尿 KIM-1 诊断 DKD 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for the diagnosis of DKD using serum Angpt-2, Angptl4 and urine KIM-1

表 3 血清 Angpt-2、Angptl4、KIM-1 对早期糖尿病肾损伤的诊断价值

Tab.3 The diagnostic value of serum Angpt-2, Angptl4 and urinary KIM-1 in the early-stage diabetic kidney injury

| 指标 | AUC | 95%CI | 截断值 | P | 敏感性(%) | 特异性(%) |
|---------|-------|-------------|---------------|-------|--------|--------|
| Angpt-2 | 0.799 | 0.727-0.871 | 504.71(pg/mL) | <0.01 | 80.00 | 68.60 |
| Angptl4 | 0.682 | 0.593-0.771 | 24.49(ng/mL) | <0.01 | 65.70 | 72.90 |
| 尿 KIM-1 | 0.909 | 0.861-0.958 | 0.38(mg/L) | <0.01 | 91.40 | 78.60 |

注:Angpt-2:血管生成素-2;Angptl4:血管生成素样蛋白 4;KIM-1:肾损伤分子-1;AUC:曲线下面积

表4 血清 Angpt-2、Angptl4、KIM-1 不同组合方案对早期糖尿病肾损伤的诊断价值

Tab.4 The diagnostic value of different combinations of serum Angpt-2, Angptl4 and urinary KIM-1 in the early-stage diabetic kidney injury

| 指标 | AUC | 95%CI | P | 敏感性(%) | 特异性(%) |
|-----------------------|-------|-------------|-------|--------|--------|
| Angpt-2+Angptl4 | 0.812 | 0.743-0.882 | <0.01 | 68.60 | 80.00 |
| Angpt-2+KIM-1 | 0.937 | 0.899-0.975 | <0.01 | 82.90 | 91.40 |
| Angptl4+KIM-1 | 0.909 | 0.861-0.958 | <0.01 | 82.90 | 87.10 |
| KIM-1+Angpt-2+Angptl4 | 0.935 | 0.896-0.974 | <0.01 | 85.70 | 88.60 |

注:Angpt-2:血管生成素-2;Angptl4:血管生成素样蛋白4;KIM-1:肾损伤分子-1;AUC:曲线下面积

3 讨论

近年来,糖尿病的发病率急剧增长,2024年全球20~79岁成人糖尿病患者达5.89亿,预计2050年将达到8.53亿^[9]。长期的高血糖可累及全身多个器官,引发一系列并发症,因此糖尿病并发症的早期诊断和治疗成为亟待解决的医学问题。糖尿病肾脏疾病作为2型糖尿病的主要并发症之一,其病理机制复杂,涉及氧化应激、炎症、肾脏血流动力学异常等多个环节,严重影响肾脏功能,对患者的身心健康和预后构成了巨大危害。大多数糖尿病肾脏疾病患者早期的肾损害表现为隐性,且多数在逐渐出现蛋白尿、肾功能减退等中晚期症状时才被确诊。及时发现、有效处理糖尿病肾脏疾病,可有助于减轻或消除潜在肾损伤,所以,糖尿病肾脏疾病的早期诊断及治疗十分重要。由KDOQI的定义可知,糖尿病肾脏疾病的早期诊断是根据尿白蛋白增多和肾小球滤过率下降来判断^[10-11]。但是,在疾病初期(即蛋白尿水平低或eGFR减少程度轻微时),肾小管功能的改变通常早于肾小球,故这种关联并不明显^[12]。所以,临床上迫切需要新的诊断指标,以便早期识别糖尿病肾脏疾病患者的肾损伤及损伤程度^[13]。

传统诊断指标如UMA和eGFR在早期诊断中存在局限性。UMA作为肾小球损伤的代表性标志物,在糖尿病肾脏疾病早期筛查中应用广泛,但它在灵敏性、特异性及检测窗口等方面存在问题,部分患者在肾脏出现病理改变时,UMA仍处于正常范围,从而导致漏检;同时,UMA水平易受运动、感染、高血压等多种因素影响,稳定性较差。eGFR虽然能反映整体肾功能,却无法区分肾小球与肾小管损伤的特异性病变,导致早期干预不够及时,而且eGFR会受到患者的肌肉量、饮食以及药物使用和急性疾病的影响,导致估算不准确,难以满足临床对糖尿病肾脏疾病早期诊断及干预的需求^[14]。

Angpt-1和Angpt-2是决定肾脏和心血管整体稳定性的关键因素,Angpt-1通过减少炎症、细胞凋亡和血管通透性来促进血管的稳定性。相反,

Angpt-2会刺激内皮细胞增殖,阻止Angpt-1与其受体的结合,从而增加血管的不稳定性和通透性^[15]。近年有研究发现,Angpt-2在早期儿童糖尿病肾脏疾病患者中明显升高^[6]。本研究发现,从NC组、NA组到MA组、CA组,血清Angpt-2随ACR升高,在血液中检出的含量逐渐下降,4组间比较差异有统计学意义($P<0.01$)。并且其含量在正常白蛋白尿阶段就已经上升,水平超过NC组($P<0.05$),提示血清Angpt-2可作为糖尿病肾脏疾病早期的生物标志物。对血清Angpt-2的诊断效能的研究发现,其ROC的AUC为0.799,截断值为504.71(pg/mL),敏感性为80.00%,特异性为68.60%。

Angptl4是一种分泌性糖蛋白,作为足细胞功能障碍相关标志物,其可由多种细胞分泌,属于血管生成素样蛋白家族。不仅参与调节脂代谢,还可以通过影响肾小球内皮细胞功能、促进炎症反应等途径参与糖尿病肾脏疾病的发生、发展^[16]。有研究发现,其表达上调与足细胞损伤、蛋白尿及肾间质纤维化密切相关,靶向抑制Angptl4可显著改善糖尿病小鼠的肾脏病理改变^[17-19]。本研究发现,CA组Angptl4水平显著降低,且3组2型糖尿病患者的Angptl4水平明显低于NC组($P<0.05$),与耿辉等^[20]研究观点一致,提示血清Angptl4可能是糖尿病肾脏疾病早期的重要信号之一,其ROC的AUC为0.682,截断值为24.495 ng/mL,敏感性为65.70%,特异性为72.90%。

KIM-1也被称为T细胞免疫球蛋白黏蛋白结构域(TIM-1),是一种I型跨膜糖蛋白,在肾脏近端小管上皮细胞内特异性表达。在正常肾脏中,KIM-1无法检测到或仅以低水平表达,但在急性及慢性肾损伤的受损近端肾小管细胞中,其水平明显升高^[21]。KIM-1可促进释放促炎症趋化因子,从而在肾脏中激活白细胞,其还可以促进肾小管上皮细胞对受损和凋亡细胞的吞噬作用以及T淋巴细胞的抗原呈递和树突状细胞的激活^[22]。有研究表明,肾小管KIM-1表达与肾纤维化和(或)炎症程度呈正相

关,与 eGFR 呈负相关^[21,23]。本研究发现从 NC 组、NA 组到 MA 组、CA 组,KIM-1 水平随着 ACR 的升高逐步上升,3 组 2 型糖尿病患者与 NC 组相比,尿 KIM-1 水平显著升高,与 Varatharajan 等^[24]研究观点一致,提示尿 KIM-1 可作为糖尿病肾脏疾病早期的标志物。

将血清 Angpt-2、Angpt4 和尿 KIM-1 联合应用于糖尿病肾脏疾病早期损伤的诊断,可进一步提高诊断效能,Angpt-2 与尿 KIM-1 联合诊断,ROC 的 AUC 可达 0.937,敏感性为 82.90%,特异性为 91.40%。三者联合诊断,ROC 的 AUC 可达 0.935,敏感性为 85.70%,特异性为 88.60%,说明联合应用对早期 2 型糖尿病肾损伤的诊断具有较高价值。目前已有一些研究证实,尿 KIM-1 与糖尿病肾脏疾病存在相关性,但血清 Angpt-2、Angpt4 与糖尿病肾脏疾病,尤其是与糖尿病肾脏疾病早期相关性的研究较少,本研究将尿液与血液中的指标相结合,可以更全面的为临床提供糖尿病早期肾损伤的诊断依据。

综上所述,血清 Angpt-2、Angpt4 和尿 KIM-1 对糖尿病肾脏疾病的早期诊断具有一定的临床意义,三者联合检测将进一步提高诊断能力,为临床及时、早期发现 2 型糖尿病患者合并肾损伤提供了更多的可靠依据。

参考文献:

- [1] 王子宜,戴恩来. 糖尿病肾病进展的生物学标记研究进展[J]. 临床肾脏病杂志,2020,20(6):513-518.
- [2] PELLE M C, PROVENZANO M, BUSUTTI M, et al. Up-date on diabetic nephropathy[J]. *Life (Basel)*, 2022,12(8):1202.
- [3] SHLIPAK M. Diabetic nephropathy[J]. *BMJ Clin Evid*, 2009, 2009: 0606.
- [4] SAMANN A, WOLF G. Diabetic nephropathy[J]. *Internist*, 2012, 53(10):1195-1206.
- [5] SALEM N A, ISMAIL W M, HENDAWY S R, et al. Serum angiotensin-2: a promising biomarker for early diabetic kidney disease in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. *Eur J Pediatr*, 2024, 183(9):3853-3862.
- [6] BANO G, IMAM M T, BAJPAI R, et al. Expression of angiotensin-like protein-4 and kidney injury molecule-1 as preliminary diagnostic markers for diabetes-related kidney disease: a single center-based cross-sectional study[J]. *J Pers Med*, 2023,13(4):577.
- [7] 中华医学会儿科学分会. 中国糖尿病防治指南(2024 版)[J]. 中华糖尿病杂志,2025,17(1):16-139.
- [8] LEVEY A S, INKER L A, CORESH J. GFR estimation: from physiology to public health[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014,63(5):820-834.
- [9] 俞灵琦. 上海打造全球糖尿病诊治中国方案的探索与实践[J]. 华东科技,2025,43(8):12-21.
- [10] IKIZLERT A, BURROWES J D, BYHAM-GRAY L D, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020,76(3 Suppl 1):S1-S107.
- [11] HANDU D, ROZGA M, STEIBER A. Executive summary of the 2020 academy of nutrition and dietetics and national kidney foundation clinical practice guideline for nutrition in CKD[J]. *Acad Nutr Diet*, 2021,121(9):1881-1893.
- [12] RICO-FONTALVO J, AROCA-MARTÍNEZ G, DAZA-ARNEDO R, et al. Novel biomarkers of diabetic kidney disease[J]. *Biomolecules*, 2023,13(4):633.
- [13] THIPSAWAT S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: a review of the literature[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2021,18(6):14791641211058856.
- [14] 《糖尿病肾脏病早期筛查与管理专家共识》编写组. 糖尿病肾脏病早期筛查与管理专家共识(2025 版)[J]. 中华糖尿病杂志,2025,17(7):786-800.
- [15] SHI A, MANSOUR S G. The role of vascular biomarkers in outcomes of patients with kidney disease[J]. *Nephron*, 2023,147(12):778-781.
- [16] ALSHAWAF E, ABU-FARHA M, MOHAMMAD A, et al. Angiotensin-2 and angiotensin-like proteins with a prospective role in predicting diabetic nephropathy[J]. *Biomedicine*, 2024,12(5):949.
- [17] GUO K, PAN P, WU M, et al. Hyposialylated angiotensin-like-4 induces apoptosis of podocytes via $\beta 1$ integrin/FAK signaling in diabetic nephropathy[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020,505:110730.
- [18] SRIVASTAVA S P, ZHOU H, SHENOI R, et al. Renal angpt4 is a key fibrogenic molecule in progressive diabetic kidney disease[J]. *Sci Adv*, 2024,10(49):eadn6068.
- [19] BANO G, IMAM M T, BAJPAI R, et al. Expression of angiotensin-like protein-4 and kidney injury molecule-1 as preliminary diagnostic markers for diabetes-related kidney disease: a single center-based cross-sectional study[J]. *J Pers Med*, 2023,13(4):577.
- [20] 耿辉,魏雁虹,杨广民. Cys C、NGAL 联合 Angpt4 在诊断早期糖尿病肾病中的价值研究[J]. 中国医学创新,2022,19(6):11-15.
- [21] TUTTLE K R, ALICIC R Z. Glycemic variability and KIM-1-induced inflammation in the diabetic kidney[J]. *Diabetes*, 2021,70(8):1617-1619.
- [22] BROOKS C R, YEUNG M Y, BROOKS Y S, et al. KIM-1/TIM-1-mediated phagocytosis links ATG5-/ULK1-dependent clearance of apoptotic cells to antigen presentation[J]. *EMBO J*, 2015,34(19):2441-2464.
- [23] MORI Y, AJAY A K, CHANG J H, et al. KIM-1 mediates fatty acid uptake by renal tubular cells to promote progressive diabetic kidney disease[J]. *Cell Metab*, 2021,33(5):1042-1061.
- [24] VARATHARAJAN S, JAIN V, PYATI A K, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule-1, and periostin: novel urinary biomarkers in diabetic nephropathy[J]. *World J Nephrol*, 2024,13(4):98880.

(2025-09-26 收稿)