论 著

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000997

血浆 CysC、Hcy、sICAM-1 对糖尿病肾病早期检测的临床价值

董 霞,韩 睿,杨 薇,庞 薇
(昆明医科大学第一附属医院糖尿病科,昆明 650000)

【摘 要】**目的**:研究同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)、胱抑素 C(cystatin C,CysC)、可溶性细胞间粘附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1,sICAM-1)在 2 型糖尿病及糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)患者血浆中的水平变化,探讨联合检测敏感性对 DN 早期的意义。**方法**:以尿微量白蛋白肌酐比值(urinary albumin creatinine ratio,UACR)为 DN 诊断标准,将 180 例 2 型糖尿病受试者分为糖尿病非肾病组(NDN 组)和糖尿病肾病(DN 组),以 90 例正常人作为对照组(NC 组),比较 3 组间 Hcy、CysC、sICAM-1 水平的差异,以及与 UACR 的关系。以 NDN 组、DN 组作 ROC 曲线,计算三者单独检测及联合检测的敏感性及特异性。**结果**:①DN 组 Hcy、CysC、sICAM-1 和 UACR 水平均高于 NC 组,差异有统计学意义(P 值均为 0.000),且高于 NDN 组(P 值均为 0.000);NDN 组 Hcy、CysC 水平高于 NC 组(P 值均为 0.000),sICAM-1 在两组间未见统计学差异(P=0.153);②DN 组 Hcy、CysC、sICAM-1 敏感性分别为 81.11%、56.7%、10%,特异度分别为 47.7%、77.8%、97.7%,联合检测敏感性为 88.8%,各指标 ROC 曲线下面积分别为 0.74、0.78、0.72,95%*CI* 分别为 0.667~0.816、0.707~0.843、0.640~0.794,P 值均为 0.000, 联合检测 ROC 曲线下面积为 0.813,95%*CI*=0.748~0.878;③Hcy、CysC、sICAM-1 水平与 UACR 呈正相关(r 值分别为 0.028、0.449、0.164,P 值分别为 0.001、0.000、0.047)。**结论**:DN 早期 Hcy、CysC、sICAM-1 已异常升高,且与 UACR 呈正相关关系,三者联合检测可提高 DN 早期检出率。

【关键词】糖尿病肾病;同型半胱氨酸;半胱氨酸蛋白酶抑制剂;细胞间粘附分子-1;尿微量白蛋白;早期诊断
【中图分类号】R587.2 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-05-28

Clinical value of plasma Cys C, Hcy, sICAM-1 for early detection of diabetic nephropathy

Dong Xia, Han Rui, Yang Wei, Pang Wei
(*Department of Diabetes Mellitus, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To explore the significance of combined detection of cystatin C(Cys C), homocysteine(Hcy), soluble intercellular adhesion molecule-1(sICAM-1) in the early detection of diabetic nephropathy(DN). ***Methods***: According to urinary albumin creatinine ratio(UACR), 180 diabetic cases were divided into non-diabetic nephropathy group(NDN) and diabetic nephropathy group (DN), and 90 normal persons were taken as the control(NC). The levels of Hcy, CysC, sICAM-1 in the three groups were detected, and their relationship with UACR was observed. The ROC curve was drawn and its sensitivity and specificity was calculated. ***Results***: (1)Hcy, CysC, sICAM-1 and UACR levels were higher in group DN than in group NC and group NDN, with statistically significant differences(P_1=0.000, P_2=0.000, P_3=0.000, P_4=0.000). Hcy and CysC levels were higher in group NDN than in group NC(P_1=0.000, P_2=0.000, P_3=0.000, P_4=0.000), and there was no statistical difference in sICAM-1 between the two groups(P=0.153). (2)In group DN, the sensitivity rates of Hcy, CysC, sICAM-1 were 81.11%, 56.7%, 10% respectively; the specificity rates were 47.7%, 77.8%, 97.7%, 38.89%, 97.7%; the area under the ROC curve of each index were 0.74, 0.78, 0.72(P_1=0.000, P_2=0.000, P_3=0.000); 95%*CI* were 0.667-0.816, 0.707-0.843, 0.640- 0.794 respectively. For joint detection, the sensitivity was 88.8%, the area under the ROC curve was 0.813, 95%*CI* was 0.748-0.878. (3)Hcy, CysC, sICAM-1 was positively correlated with UACR(r were 0.028, 0.449, 0.164 respectively, P_1=0.001, P_2=0.000, P_3=0.047). ***Conclusion***: Hcy, CysC, sICAM-1 can be detected at early stage of diabetic nephropathy, and are positively correlated with UACR. Combined detection of the three can improve the early detection rate of DN.

【Key words】diabetic nephropathies; homocysteine; cystatin C; intercellular adhesion molecule-1; microalbuminuria; early diagnosis

作者介绍:董 霞,Email:424020194@qq.com,
研究方向:糖尿病及其慢性并发症。
通信作者:韩 睿,Email:hanrui_201207@163.com
基金项目:云南省教育厅基金资助项目(编号:2013Y286);云南省科技厅-昆医大联合基金资助项目(编号:2014FB029)。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160616.0918.002.html (2016-06-16)

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是临床上最常见的糖尿病微血管并发症之一。当肾脏出现病理性损伤时，可表现为血管内皮功能受损、肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）异常等。目前临床上用于诊断 DN 的标准尿微量白蛋白肌酐比值（urinary albumin creatinine ratio，UACR）仍存在局限与不足，部分Ⅰ期和Ⅱ期 DN 患者并不能有效地通过微量尿白蛋白检出，导致临床上 DN 早期未能及时得到有效的干预。近年来，从体外实验和病理检查、流行病学研究显示炎症是 DN 的重要发病机制[1]，且血管内皮功能障碍和炎症可能独立于传统的危险因素，可作为预测 DN 进展的指标，各相关标志物的检测能更好地预测 DN 的进展[2]。本研究将对同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）、胱抑素 C（cystatin C，CysC）、可溶性细胞间粘附分子-1（soluble intercellular adhesion molecule-1，sICAM-1）3 个指标单独检测敏感性（%）及三者联合检测敏感性进行比较，体现其诊断 DN 早期的临床实用价值。

1 材料和方法

1.1 一般资料

受试者为 2013 年 11 月至 2014 年 10 月在昆明医科大学第一附属医院糖尿病科就诊的云南地区汉族患者，共 180 例，其中糖尿病非肾病患者 90 例（NDN 组），平均年龄（55.0 ± 8.2）岁，糖尿病合并早期肾病（微量白蛋白尿期）患者 90 例（DN 组），平均年龄（55.1 ± 6.8）岁。排除标准：有血缘关系、糖耐量受损、有急慢性肾脏疾病（高血压性肾病、急慢性肾炎、肾病综合征等）、糖尿病酮症、药物中毒、泌尿系统结石、近期有尿路感染患者。纳入标准：2 型糖尿病诊断符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断与分型标准[3]，DN 诊断参考中国 2 型糖尿病防治指南（2007 年版）的诊断标准[4]，根据受试者 2 次随机尿白蛋白肌酐比值（albumin creatinine ratio，ACR），男性 22 μg/mg≤ACR≤200 μg/mg，女性 31 μg/mg≤ACR≤220 μg/mg，即诊断为糖尿病肾病微量白蛋白尿期。正常对照组（NC 组）选自同期在我院门诊体检的云南地区非糖尿病健康人群，共 90 例。

1.2 实验方法

1.2.1 血液标本收集 采用肝素锂抗凝管采集受试者空腹全血 2 mL，3 000 r/min 离心 10 min，分离血浆，血浆置于-70 ℃低温保存备用；留取晨尿测 ACR。

1.2.2 检测方法 采用酶联免疫吸附法（ELISA）测 Hcy、CysC、sICAM-1，严格按照说明书操作；免疫比浊法测 UACR。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理，所有数据进行正态性检验，正态分布或近似服从正态分布的计量资料描述以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，偏态计量资料以中位数（第一四分位数，第三四分位数）$M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间比较先作方差齐性检验，方差齐的正态资料可用单因素方差分析或两独立样本 t 检验，三组间的比较采用单因素方差分析，后再进行两组间的多重比较，若方差不齐或非正态资料则用秩和检验。用 Pearson 相关系数进行相关性分析，作 ROC 曲线。检验水准 α=0.05（双侧）。

2 结 果

2.1 3 组间各指标水平比较

3 组间各指标水平比较结果见表 1、表 2。

表 1 3 组间一般资料比较[$\bar{x} \pm s$/ $M(P_{25}, P_{75})$]

Tab.1 Comparison of general data among the three groups[$\bar{x} \pm s$/ $M(P_{25}, P_{75})$]

指标	NDN组（n=90）	DN组（n=90）	NC组（n=90）	统计量值	P 值
年龄（岁）	54.69 ± 10.32	55.20 ± 12.36	54.31 ± 12.13	1.013	0.298
性别（男/女）	45/45	50/40	45/45	0.481	0.619
SBP（mmHg）	119.58 ± 16.56[b]	124.09 ± 13.94[a]	112.66 ± 9.35	15.861	0.000
DBP（mmHg）	74.40 ± 12.85	79.56 ± 10.40[ad]	74.87 ± 6.67	5.718	0.004
BMI（kg/m²）	24.09 ± 2.53[a]	24.24 ± 3.43[a]	22.47 ± 2.72	9.989	0.000
FPG（mmol/L）	5.60（4.60，7.40）[a]	6.80（5.10，10.50）[ac]	4.32 ± 0.58	96.108	0.000
HbA1c（%）	7.60（6.60，9.70）[a]	9.30（7.80，10.80）[ac]	5.93 ± 1.63	12.768	0.001
FCP（ng/mL）	1.11（0.53，1.56）	1.06（0.63，1.72）	–	0.131	0.718
CP-2h（ng/mL）	2.49（1.27，4.81）	2.15（1.22，3.49）	–	2.223	0.136
LDL-C（mmol/L）	2.59 ± 0.84	2.58 ± 0.77	2.61 ± 0.74	0.033	0.967
TG（mmol/L）	1.56（1.11，2.59）[a]	1.57（1.11，2.81）[a]	1.12（0.88，1.58）	21.398	0.000
eGFR	110.36 ± 23.97[a]	111.10 ± 36.44[a]	98.08 ± 28.42	5.130	0.007
Cr（μmol/L）	62.85 ± 15.75[a]	67.78 ± 24.64	74.57 ± 28.04	5.692	0.004

注：a，与 NC 组比较，P<0.01；b：与 NC 组比较，P<0.05；c：与 NDN 组比较，P<0.01；d：与 NDN 组比较，P<0.05

表 2 3 组间 Hcy、CysC、sICAM-1、UACR 的比较[$M(P_{25},P_{75})$]

Tab.2 Comparison of Hcy, CysC, sICAM-1, UACR among the three groups[$M(P_{25},P_{75})$]

指标	NDN组（n=90）	DN组（n=90）	NC组（n=90）	统计量值	P值
Hcy（μmol/L）	15.72（14.00,17.00）[a]	18.65（16.00,21.26）[ab]	11.06（8.32,13.10）	127.458	0.000
CysC（mg/L）	0.84（0.74,1.01）[a]	1.06（0.94,1.29）[ab]	0.57（0.41,0.81）	87.569	0.000
sICAM-1（ng/L）	523.74（488.39,594.81）	640.17（580.38,746.30）[ab]	514.82（433.44,645.84）	52.855	0.000
UACR	12（9,19）[a]	48（32,104）[ab]	9±3	118.370	0.000

注：a，与 NC 组比较，P<0.01；b：与 NDN 组比较，P<0.01

NDN组和 DN 组在年龄、性别、SBP、BMI、空腹 C 肽、2小时 C 肽、LDL-C、TG、Cr 均无统计学差异，DN 组 FPG、HbA1c 均明显高于 NDN 组（P 值分别为 0.001、0.000），DBP 高于 NDN 组（P=0.031）；和 NC 组比，DN 组 SBP、DBP、BMI、FPG、HbA1c、TG、eGFR 均升高（P 值分别为 0.000、0.002、0.000、0.000、0.000、0.000、0.006），DM 组 BMI、FPG、HbA1c、TG、eGFR 均较 NC 组明显升高（P 值分别为 0.000、0.000、0.000、0.000、0.008），SBP 较 NC 组高（P=0.005），Cr 较 NC 组低（P=0.001）。

DN 组 Hcy、CysC、sICAM-1 和 UACR 水平均高于 NC 组和 NDN 组，且差异有统计学意义（P 值均为 0.000）；NDN 组 Hcy、CysC 水平高于 NC 组（P 值均为 0.000），sICAM-1 在 2 组间未见统计学差异（P=0.153）。

2.2 ROC 曲线分析

以 ACR 作为判断 DN 早期的标准，计算 Hcy、CysC、sICAM-1 的曲线下面积分别为 0.742、0.775、0.717，95%*CI* 分别为 0.667~0.816，0.707~0.843，0.640~0.794，P 值均小于0.01，三者联合曲线下面积为 0.813，95%*CI*=0.748~0.878（图 1，表3）。

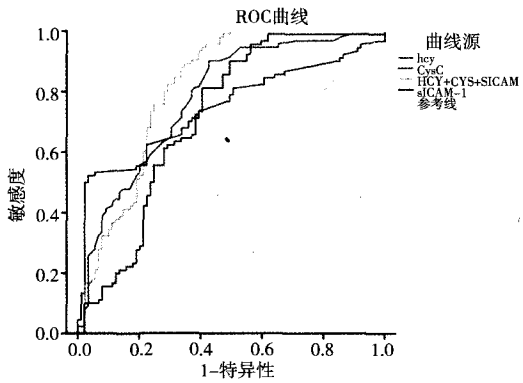


图 1 Hcy、CysC、sICAM-1 及三者联合诊断早期 DN 的 ROC 曲线

Fig.1 Areas under the ROC curve of Hcy, CysC, sICAM-1, Hcy+ CysC +sICAM-1

表 3 Hcy、CysC、sICAM-1 及三者联合的 ROC 曲线下面积比较

Tab.3 *Comparison of areas under the ROC curve of* Hcy, CysC, sICAM-1, Hcy+ CysC +sICAM-1

诊断方式	曲线下面积	P值	95% *CI*	
			下限	上限
Hcy	0.742	0.000	0.667	0.816
sICAM-1	0.717	0.000	0.640	0.794
CysC	0.775	0.000	0.707	0.843
Hcy+ CysC+sICAM-1	0.813	0.000	0.748	0.878

2.3 各指标敏感性及联合检测敏感性的比较

各指标敏感性及联合检测敏感性的结果见表 4~7。

表 4 CysC 作为 DN 筛检指标的筛检结果

Tab.4 Results of CysC as the indicator for screening DN

CysC筛检	DN		合计
	是	否	
阳性	51	20	71
阴性	39	70	109
合计	90	90	180

表 5 Hcy 作为 DN 筛检指标的筛检结果

Tab.5 Results of Hcy as the indicator for screening DN

Hcy筛检	DN		合计
	是	否	
阳性	73	47	120
阴性	17	43	60
合计	90	90	180

表 6 sICAM-1 作为 DN 筛检指标的筛检结果

Tab.6 Results of sICAM-1 as the indicator for screening DN

sICAM-1筛检	DN		合计
	是	否	
阳性	9	2	11
阴性	81	88	169
合计	90	90	180

表 7 Hcy + CysC + sICAM-1 联合检测作为 DN 筛检指标的筛检结果

Tab.7 *Results of* Hcy + CysC + sICAM-1 *as the indicator for* screening DN

Hcy + CysC + sICAM-1 联合筛检	DN		合计
	是	否	
阳性	80	53	133
阴性	10	37	47
合计	90	90	180

UACR 作为 DN 早期的诊断标准，以 Hcy 作为筛检指标的灵敏度为 81.1%，阳性预测值为 60.80%，特异度为47.80%；以 CysC 作为筛检指标的灵敏度为 56.70%，阳性预测值为 71.80%，特异度为 77.80%；以 sICAM-1 作为筛检指标的灵敏

度为 10%，阳性预测值为 81.8%，特异度为 97.80%；3 个指标联合作为筛检指标时，灵敏度为 88.90%，阳性预测值为 60.20%，特异度为 41.10%。

2.4 与 ACR 相关性分析

用双变量法对 UACR 水平和 Hcy、CysC、sICAM-1 进行相关性分析，结果显示 Hcy、CysC、sICAM-1 水平与 UACR 呈正相关（r 值分别为 0.028、0.449、0.164，P 值分别为 0.001，0.000，0.047）。

3 讨 论

据 2014 年血透患者的统计学结果显示，糖尿病已取代慢性肾小球肾炎成为北京血透患者的首因[5]，DN 很有可能超过慢性肾小球肾炎成为终末期肾病的首要病因[6]，故对 DN 的预防及早期检测有十分重要的意义。目前以尿白蛋白排泄率、ACR 作为诊断标准一直存在争议，认为不该单纯地以数值界限来判断肾功能及风险指数[7]。故联合多种标志物检测 DN 较单独用尿微量白蛋白检测有显著优势[8]。

DN 是多因素条件下的缓慢病理性进程，其中，晚期糖基化终产物（advanced glycation end products，AGEs）、内皮功能障碍和低度炎症的形成是糖尿病血管并发症的三条重要中间途径[9-10]，Hcy、CysC、sICAM-1 可分别作为肾血管内皮受损、肾小球滤过率、肾脏炎性改变的特异性标志物，联合三者检测可全面监测 DN 早期病理生理变化。

Hcy 与 DN 的相关性独立于 DN 的传统危险因素（如糖尿病病程、糖化血红蛋白及血压），且研究发现 Hcy 与尿微量白蛋白呈显著的正相关。国内学者[11]认为高 Hcy 血症导致 DN 的机制主要有以下途径：①通过促进活性氧（ROS）过多产生致氧化应激；②降低内皮细胞 NO 的生物利用度；③高 Hcy 血症通过扰乱甲基化反应的作用促进动脉硬化性疾病的发生（高同型半胱氨酸血症被证明是内皮功能障碍和动脉粥样硬化的明确危险因素[12]，这在 DN 的发生发展中可能发挥了一定的作用）；④炎症反应。Hcy 可使血管收缩，肾脏微血管收缩致 Hcy 滞留和堆积，如此形成恶性循环，造成肾功能慢性损伤[13]。但由于影响 Hcy 的因素较多，如肾小球滤过率降低、MTHFR 基因多态、叶酸、维生素 B 缺乏均可导致Hcy 浓度升高，故单用该指标检测早期 DN 其阳性预测值较低。

CysC 是小分子蛋白质，影响因素少，血液中稳定性较高。近年来较受重视，常被用于实验研究中评估肾功能改善与否的指标。作为内源性标志物，它较肌酐能更准确地反映 GFR。DN 患者由于代谢异常和免疫损伤致肾小球基底膜增生，滤过面积减少，从而致血 CysC 升高。有循证研究指出糖尿病患者在肾功能出现轻微损伤时 CysC 已显著升高[14]。正常白蛋白尿阶段，血 CysC 也会随着尿蛋白水平的增高而增高[15]。CysC 可灵敏地反映肾小球功能，可从肾小球滤过率角度作为早期肾损伤更理想的标志物[16-17]，该指标对 DN 早期出现高肾小球滤过率的患者有一定参考价值。

研究结果显示，和 NDN 组相比，DN 早期患者体内 CysC、Hcy 浓度显著增加，且与 UACR 呈显著的正相关性，这与之前的研究结果是一致的[12,18-20]。

研究发现 sICAM-1 水平在 NDN 组和 NC 组间无统计学差异，这与 Güler 等[21]的结果一致；DN 组的 sICAM-1 水平比 NDN 组高，提示 DN 患者在功能性损伤前已有器质性损伤，且 sICAM-1 与 UACR呈正相关关系，随着 UACR 的增加而增加，与 DCCT[21-23] 研究结果及之前的研究一致。炎症因子诱导、蛋白激酶 C 的活化、AGEs、氧化应激、切应力均能增强 DN 患者 ICAM-1 的表达[24]。也有学者认为 DN 早期的高滤过状态是 ICAM-1 上调的潜在机制[25]。研究表明，sICAM-1 的升高与 DN 密切相关，sICAM-1 水平不仅能预测 DN 进展的风险，且与 UACR 相比，血 sICAM-1 能更早地反映血管内皮功能的障碍，也可作为一种炎症介质参与微血管病变的进展，对于糖尿病慢性并发症来说是一种长期的的风险标志物[26]，而目前一些国内外研究也常用 sICAM-1 作为肾功能改善与否的评估指标，有较好的应用前景。

本研究结果提示，Hcy、CysC、sICAM-1 在早期 DN 中检测的敏感性分别为 81.11%、56.7%、10%，但联合检测高达 88.9%。目前国内不乏阐述用血清标志物联合诊断 DN 的报道，然而联合 DN 病理机制不同方面（炎症、内皮受损、糖基化终末产物）的生物标志物检测内容很少见。由于 DN 的诊断金标准“病理结果”不能在临床广泛实施，本研究中生化指标筛检的结果针对 DN Ⅰ、Ⅱ期缺乏一定特异性。以目前各指标的诊断界值得出的阳性预测值、灵敏度有所欠缺，尤其是 sICAM-1，但从联合检测敏感性来说有潜在价值，提示其可作为糖尿病患者预防、动态监测 DN 更可靠的指标。就敏感性偏低而言，可

进一步在今后的临床研究中根据各指标的“约登指数”来探寻诊断早期 DN 更合适的参考值范围。

综上所述，3 项血清标志物联合检测可显著提高 DN 检测敏感性，排外单项指标诊断出现的假阳性或假阴性，从而在 DN 可逆转的极佳窗口期做出及时的诊疗对策，使患者更受益，全面提高 DN 人群的筛查力度。根据三者特异性及敏感性的筛查力度，找到 3 个指标诊断早期 DN 的最佳切点。

参 考 文 献

[1] Elsherbiny NM, Abd El Galil KH, Gabr MM, et al. Reno-protective effect of NECA in diabetic nephropathy: implication of IL-18 and ICAM-1[J]. Eur Cytokine Netw, 2012, 23(3): 78-86.

[2] Persson F, Rossing P, Hovind P, et al. Endothelial dysfunction and inflammation predict development of diabetic nephropathy in the irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (IRMA 2) study[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2008, 68(8): 731-738.

[3] Saracci R. The World Health Organisation needs to reconsider its definition of health[J]. BMJ, 1997, 314(7091): 1409-1410.

[4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2007 年版)[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(18): 1227-1245.

[5] 赵新菊，王 琰，甘良英，等. 北京市新增维持性血液透析患者的人口统计学及病因构成的变迁[J]. 中国血液净化, 2014, 13(3): 185-189.

[6] 张路霞. 从流行病学的角度探讨我国糖尿病肾病的发病趋势及对策[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(9): 804-805.

[7] Ruggenenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria?[J]. Kidney Int, 2006, 70(7): 1214-1222.

[8] Moresco RN, Sangoi MB, De Carvalho JA, et al. Diabetic nephropathy: traditional to proteomic markers[J]. Clin Chim Acta, 2013(421): 17-30.

[9] Alkhalaf A, Kleefstra N, Groenier KH, et al. Effect of benfotiamine on advanced glycation endproducts and markers of endothelial dysfunction and inflammation in diabetic nephropathy[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40427.

[10] Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(9): 3171-3182.

[11] 陆 明，陈卫东. 高同型半胱氨酸血症与糖尿病肾病相关性研究进展[J]. 蚌埠医学院学报 2009, 34(3): 272-275.

[12] Ukinc K, Ersoz HO, Karahan C, et al. Methyltetrahydrofolate reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia as a novel risk factor for diabetic nephropathy[J]. Endocrine, 2009, 36(2): 255-261.

[13] Rodriguez WE, Tyagi N, Joshua IG, et al. Pioglitazone mitigates renal glomerular vascular changes in high-fat, high-calorie-induced type 2 diabetes mellitus[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 291(3): F694-F701.

[14] 刘旭映，徐 霞. 血清胱抑素 C 早期诊断糖尿病肾病的循证评价[J]. 国际检验医学杂志 2011, 32(2): 258-259.

[15] Kravaritou M, Thanopoulou A, Karamanos B, et al. Evidence that *even "normal" albuminuria may denote incipient GFR reduction in patients* with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 85(3): 317-321.

[16] Schöttker B, Herder C, Müller H, et al. Clinical utility of creatinine- and cystatin C-based definition of renal function for risk prediction of primary cardiovascular events in patients with diabetes[J]. Diabetes Care, 2012, 35(4): 879-886.

[17] Surendar J, Anuradha S, Ashley B, et al. Cystatin C and cystatin glomerular filtration rate as markers of early renal disease in Asian Indian subjects with glucose intolerance (CURES-32)[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2009, 7(5): 419-425.

[18] Li J, Shi M, Zhang H, et al. Relation of homocysteine to early nephropathy in patients with Type 2 diabetes[J]. Clin Nephrol, 2012, 77(4): 305-310.

[19] Jiang ZT, Liang QL, Wang YM. Effects of tangshen recipe on the homocysteine metabolism of patients with diabetic nephropathy[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2011, 31(8): 1057-1061.

[20] Demir T, Çomlekçi A, Demir O, et al. Hyperhomocysteinemia: a novel risk factor for erectile dysfunction[J]. Metabolism, 2006, 55(12): 1564-1568.

[21] Güler S, Cakir B, Demirbas B, et al. Plasma soluble intercellular adhesion molecule 1 levels are increased in type 2 diabetic patients with nephropathy[J]. Horm Res, 2002, 58(2): 67-70.

[22] Kamel L, Morsy A, El Shamaa A. T-cell cytokine production and endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients with nephropathy[J]. East Mediterr Health J, 2009, 15(4): 807-816.

[23] Lenghel AR, Kacso IM, Bondor CI, et al. Intercellular adhesion molecule, plasma adiponectin and albuminuria in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 95(1): 55-61.

[24] Watanabe N, Shikata K, Shikata Y, et al. Involvement of MAPKs in ICAM-1 expression in glomerular endothelial cells in diabetic nephropathy[J]. Acta Med Okayama, 2011, 65(4): 247-257.

[25] Sugimoto H, Shikata K, Hirata K, et al. Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in diabetic rat glomeruli: glomerular hyperfiltration is a potential mechanism of ICAM-1 upregulation[J]. Diabetes, 1997, 46(12): 2075-2081.

[26] Lin J, Glynn RJ, Rifai N, et al. Inflammation and progressive nephropathy in type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial[J]. Diabetes Care, 2008, 31(12): 2338-2343.

（责任编辑：唐秋姗）