

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2025.09.027

糖尿病肾病组学标志物的研究进展

吕 璐^{1,2,3,4}, 李 映^{1,5}, 刘江涛^{1,2,3,4}, 李 哲^{1,2,3,4}综述, 马瑜瑾^{1,2,3,4}△ 审校

1. 河南科技大学临床医学院, 河南洛阳 471003; 2. 河南科技大学第一附属医院内分泌代谢中心, 河南洛阳 471003; 3. 河南省罕见病重点实验室, 河南洛阳 471003; 4. 河南省洛阳市临床多组学与转化医学重点实验室, 河南洛阳 471003; 5. 河南科技大学第一附属医院药学部, 河南洛阳 471003

摘 要: 糖尿病肾病(DKD)是终末期肾脏病(ESRD)的首要病因。DKD 的早期识别对疾病的早期评估、及时干预、改善预后至关重要。目前, DKD 的主要诊断指标是估算肾小球滤过率(eGFR)和尿清蛋白/肌酐比值(UACR), 然而这对于诊断早期肾脏功能改变及尿清蛋白正常的 DKD 存在严重不足。近几年, 随着组学技术的发展, 越来越多的 DKD 新型标志物被发现。该文从新的组学技术出发, 分别从单组学、多组学联合、无创影像组学等方面, 总结了 DKD 新型标志物的研究进展。该文最后讨论了新型组学技术及成果在临床应用中的优势与不足, 并进一步探讨了它们在临床实践中用于诊断、治疗及预防 DKD 的可能性, 为未来个性化精准医疗提供依据。

关键词: 糖尿病肾病; 标志物; 组学; 诊断; 治疗

中图分类号: R587.2; R318.01

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)09-1290-07

Research progress on omics markers of diabetic kidney disease

LYU Lu^{1,2,3,4}, LI Ying^{1,5}, LIU Jiangtao^{1,2,3,4}, LI Zhe^{1,2,3,4}, MA Yujin^{1,2,3,4}△

1. College of Clinical Medicine, Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471003, China; 2. Endocrinology and Metabolism Center, First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471003, China; 3. Henan Key Laboratory of Rare Diseases, Luoyang, Henan 471003, China; 4. Luoyang Key Laboratory of Clinical Multiomics and Translational Medicine, Luoyang, Henan 471003, China; 5. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471003, China

Abstract: Diabetes kidney disease (DKD) is the primary cause of end-stage kidney disease (ESRD). Early identification of DKD is crucial for early disease assessment, timely intervention and improves prognosis. Currently, the main diagnostic indexes for DKD are the estimated glomerular filtration rate (eGFR) and urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR). However, these indexes have significant limitations in diagnosing early renal function changes and DKD with normal urinary albumin levels. In recent years, with the advancement of omics technology, an increasing number of novel markers for DKD have been discovered. This review summarizes the research progress of new markers for DKD from the perspectives of single omics, multi-omics integration, non-invasive imaging omics, based on new omics technologies. Finally, this article discusses the advantages and disadvantages of new omics technologies and their achievements in clinical applications, and further explores their potential for diagnosis, treatment, and prevention of DKD in clinical practice, providing the basis for personalized precision medicine in the future.

Key words: diabetic kidney disease; marker; omics; diagnosis; treatment

近年来, 全球范围内糖尿病的患病率急剧上升。截至 2021 年, 全球有 5 亿多人患糖尿病, 这意味着目前世界上超过 10.5% 的成年人患有糖尿病^[1]。如果按目前的趋势发展下去, 尽管有各种干预措施, 但到 2045 年糖尿病患者仍将超过 7 亿^[2]。糖尿病可导致各种严重和危及生命的并发症, 其中糖尿病肾病

(DKD) 是常见的微血管并发症之一, 发生在 40% 的糖尿病患者中, 其特征是肾脏结构和功能受损。DKD 临床表现包括大量蛋白尿、高血压和水肿, 是导致终末期肾病(ESRD)的主要原因之一^[3]。目前, DKD 的诊断取决于肾小球滤过率(GFR)降低或尿清蛋白排泄率(UAE)升高, 但这些变化并非 DKD 独有, 对于早

△ 通信作者, E-mail: mayujin126@126.com。

期诊断糖尿病肾损伤的灵敏度和特异度也有限。肾脏穿刺活检作为诊断 DKD 的金标准,因其侵入性及技术要求高,在临床应用中受限。因此,迫切需要探索新的特异性标志物来诊断 DKD。

随着生物学技术的发展,组学研究已成为生物学领域的重要分支。组学通过对生物体内各种分子组分的系统性研究,揭示了生物体的复杂性,并为疾病诊断、治疗及药物研发提供新的思路和方法,它分析了生物体的整个“组”(基因组、转录组、蛋白质组或代谢组)。组学的分析可以产生大量的数据,其中也包括大量“杂质”,因此数据需要清理,然后“翻译”为临床有用的信息。这是由专门的计算机软件完成的,它可以在不丢失重要信息的情况下大幅降低数据的维度。DKD 临床应用主要体现在 2 方面:一方面,在实践中通过比较实验组和对照组之间的异同,可以发现不同丰度的代谢产物;另一方面是根据获得的数据应用软件生成“分类器”,然后使用这个“分类器”对感兴趣的疾病进行分类、风险分层或严重程度评分^[4]。近年来,随着中医药的大力发展,实验室指标与疾病中医证型间的相关性研究成为热点^[5]。全小林等^[6]主张将 DKD 依据“脾瘵肾病”和“消渴肾病”论治,“脾瘵肾病”主要以气阴两虚为主要病机,“消渴肾病”的病机为气阴两虚兼有络脉瘀滞,二者的最终结局均为精微外漏。DKD 在诊断分型时各有侧重,所以目前还没有统一的辨证分型标准。而 DKD 中医证型与生物标志物的相关性研究取得了一定进展,丰富了中医证候本质的微观化和客观性认识^[7]。

下一个前沿领域涉及针对疾病早期发展制订个性化治疗,这项工作的一个关键组成部分是寻找标志物^[8]。DKD 患者早期标志物的发现不仅可以识别出处于疾病早期阶段的高风险患者,还可以为未来的药物开发和临床试验完善疾病相关结果。随着高通量测序技术、高分辨质谱技术及数据整合分析技术的发展,推动了以多组学为特征的系统生物学研究新突破,颠覆了生命科学研究的传统方式。在此,本文将在回顾组学技术基础上,总结新的候选标志物的可用数据,并讨论其潜在的临床关系,以帮助临床实践中 DKD 的诊断、治疗、预后和随访。

1 转录组学相关生物标志物

DKD 的转录组学研究主要集中在微小 RNA (miRNA),即通过抑制靶信使 RNA(mRNA)来调节基因表达的非编码 RNA。miRNA 存在于体液中,包括血液、唾液和尿液。存在于循环中的 miRNA 受到内源性核糖核酸酶(RNase)的保护,使其保持显著稳定性^[9]。因此,循环中的 miRNA 有望成为监测病理变化和预后的潜在生物标志物。

1.1 血浆 miRNA SATAKE 等^[10]对 375 例 1 型和

2 型糖尿病患者和晚期 DKD 患者的血浆进行了整体 miRNA 分析,确定了 17 个循环 miRNA,其中 4 个代表(miR-1287-5p、miR-197-5p、miR-339-5p 和 miR-328-3p)与 ESRD 发生风险密切相关。此外,在体外试验中,miR-1287-5p、miR-197-5p 的模拟物及 miR-339-5p、miR-328-3p 的抑制剂上调了细胞裂解物、结构性病变相关蛋白浓度,进一步印证了其作为预防和治疗疾病的潜在靶点。FOUAD 等^[11]研究结果表明,miR-21 识别 DKD(灵敏度为 94.1%,特异度为 100.0%)比尿清蛋白/肌酐比值(UACR)诊断 DKD(灵敏度为 88.2%,特异度为 89.0%)的可信度更高,表明血浆 miR-21 可作为诊断和鉴别 1 型糖尿病与 DKD 的早期标志物。

1.2 尿 miRNA 在尿液中,miRNA 也可以被打包在细胞外囊泡(EV)中,因而它们在生物体液中非常稳定。近年来 EV 分离技术的进步使得 EV 的 miRNA 分析难度降低,更适合临床应用。XIE 等^[12]将 5 例 2 型糖尿病患者和 5 例 DKD 患者的尿液进行对比分析,结果显示,3 种 miRNA(miR-362-3p、miR-877-3p 和 miR-150-5p)表达上调,1 种 miRNA(miR-15a-5p)表达下调,这些 miRNA 可能通过肿瘤蛋白 53(p53)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)途径调控 DKD。在中医学方面,疾病的治疗强调辨证论治,更看重“中医体质”与“中药特性”的相互作用,更关注体质差异与用药不良反应^[13]。中晚期 DKD 患者主要表现为湿热证。在一项 40 例 DKD 湿热证患者与 40 例健康体检者尿液 miRNA 的差异分析中,DKD 湿热证患者尿液 miR-664a-5p、miR-320b 及 miR-199a-5p 水平均高于健康体检者($P < 0.001$)^[14]。

尽管还有其他研究报道了糖尿病和 DKD 的转录组学,可是不同研究之间所发现的 miRNA 很少有重叠和相互验证。为了确定 miRNA 能否应用于 DKD 的早期诊断和风险分层,还需要进行多中心、大样本及前瞻性队列等研究进行验证。

2 蛋白质组学相关标志物

蛋白质组学在 DKD 中的研究还处于起步的阶段,因其研究成本高,现有关 DKD 的蛋白质组学的研究还相对较少,大多数是横断面研究,没有调整基线表皮生长因子受体(eGFR)水平(主要混杂因素)^[15]。随着中医学的深入发展,有研究提示,差异蛋白与早期 DKD 不同证候的形成有关^[16]。在筛选早期诊断 DKD 肾阴虚证灵敏的血浆分子标志物的研究中,KDK 肾阴虚证患者纤维蛋白原(FIB)表达上调^[17]。

2.1 慢性肾脏疾病(CKD)-273 分类器 目前,DKD 领域研究较多和较有前景的蛋白质组学生物标志物是 CKD-273 分类器。最初是一项横断面研究发现

CKD-273 分类器具备诊断实用性,其诊断 CKD 的灵敏度为 85.0%,特异度为 100.0%^[18]。它将 273 个尿肽数据组合成一个综合评分,对预测新发蛋白尿具有较高的准确率。LINDHARDT 等^[19]对 737 例 2 型糖尿病患者的尿液标本进行蛋白质组学分析,结果提示在随访期内 CKD-273 预测了微量清蛋白尿的发生,且与其他风险因素无关。一项多中心的前瞻性研究纳入 10 个欧洲国家的 15 个专科中心收治的 1 775 例 2 型糖尿病患者(平均年龄 62 岁,62%为男性),证实 CKD-273 分类器可作为未来预测肾病进展风险的标志物^[20]。

值得注意的是上述研究都纳入了 2 型糖尿病患者作为研究对象,且之前都未发生肾功能相关损伤,但是随着随访时间延长,高危患者出现了蛋白尿等肾病进展风险。此时的肾脏损伤是否是由高血糖导致还有待商榷。

2.2 PromarkerD 另一项比较有意义的标志物是 PromarkerD,它是基于血浆蛋白质组学开发的 DKD 预测器,将质谱测定的生物标志物水平[载脂蛋白 A-IV (apoA4)、CD5 分子样(CD5L)/巨噬细胞凋亡抑制剂(AIM)比值和胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP3)]与临床数据(年龄、血清高密度脂蛋白胆固醇、eGFR)结合起来构建预测模型。该模型预测 4 年内发生 DKD 风险的灵敏度为 86.0%,特异度为 78.0%^[21],证明了 PromarkerD 预测肾功能进展的可能性。在心血管评估研究(CANVAS)中,PromarkerD 预测了 2 型糖尿病患者的未来肾功能损伤,但对预测 eGFR 下降的作用有限^[22]。

2.3 液泡型质子 ATP 酶(V-ATPase) V-ATPase 是一种多亚基复合酶,包括三磷酸腺苷(ATP)水解活性的外周复合物(V1)和质子转运功能的膜整合复合物(V0)组成,其中,V-ATPase 亚基 c1 是属于 V0 的核心组成成分,通过多个 c 亚基形成跨膜质子通道,直接参与质子跨膜运输。V-ATPase 有着“细胞管家”的称号,其功能涵盖了离子稳态、蛋白质运输、自噬等^[23]。DARMAYANTI 等^[24]对 126 例 2 型糖尿病患者和健康对照者的尿液进行了差异性分析,发现 32 个存在差异表达的蛋白。尿蛋白质组学结果提示,V-ATPase 的丰度随着肾脏损害程度的降低而降低,推测 V-ATPase 可用于早期评估肾功能损伤,如果发现 V-ATPase 水平呈下降趋势,且蛋白尿结果正常,则可能更快提示 DKD 发生风险。该研究不足之处是选取的 126 例研究对象全为男性,缺少在女性尿液中的分析数据,且样本量不大,期待后续有更多的大样本研究予以证实。

基于以上分析,蛋白质组学相关的预测模型是当前研究热点。蛋白质组学可以对尿液中的蛋白质进

行全面评估。尿液采集相对简单、无创、可大量获得,可作为识别 DKD 的生物标志物,因此尿液蛋白质组学比血浆蛋白质组学更受关注。

3 代谢组学相关生物标志物

代谢组学通过分析生化过程的终端代谢产物来评估体内代谢状态,目前已成为发现肾脏疾病的新型生物标志物。虽然与其他组学相比,代谢组学更好地反映了患者的分子表型,但由于存在大量生活方式、药物及营养状态等混杂因素,结果很难解释。

大量的横断面研究调查了 2 型糖尿病患者肾脏疾病的进展。一项血清代谢组学研究包含了来自 4 个独立医疗中心的 1 000 多例成年受试者,并进行了健康成人、2 型糖尿病、早期 DKD、晚期 DKD 分组比较,结果表明,半乳糖代谢和甘油酯代谢是 DKD 紊乱的主要代谢途径,血清代谢物甘油-3-半乳糖苷可作为预测 DKD 的独立标志物^[25]。一项有关血浆代谢组学的研究表明,非酯化和酯化脂肪酸可区分 2 型糖尿病患者的蛋白尿分期^[26]。我国东北地区的一项研究测定了 15 种形式的血清游离脂肪酸(FFA),结果证实 DKD 患者的神经酸(NA)和二十二碳六烯酸(DHA)水平相对较低,且 DHA 与微量清蛋白尿(MAU)和清蛋白/肌酐比值(ACR)呈负相关^[27]。尽管代谢组学在 DKD 中的研究方面已经取得了进展,但仍需要进行其他队列研究加以验证,且目前代谢组学领域的前瞻性研究较少。

4 单细胞组学相关生物标志物

研究病变组织全基因组基因表达谱的转录组学可确定肾脏疾病中上调或激活的候选基因和途径^[28]。然而,传统转录组学方法受限于细胞特异性的空间定位信息缺失及动态时序信息不足,通常无法确定组织中转录组学特征的确切细胞起源。单细胞和单核 RNA 测序方法通过提供单个细胞的转录组学数据克服了这一限制。

WILSON 等^[29]对早期 DKD 患者的肾脏组织进行了单核 RNA 测序(snRNAseq)分析,观察到 Na⁺/K⁺-ATP 酶、无赖氨酸激酶 1(WNK1)、盐皮质激素受体和神经前体细胞表达发育下调蛋白 4 类似物(NEDD4L)相关基因在近曲小管、远曲小管和主细胞中的表达增强,表明尿钾分泌增加。这些基因表达的变化可能有助于发现早期识别 DKD 的生物标志物和信号通路。SUN 等^[30]对 4 例 DKD 患者和 2 例健康人员进行了单细胞组学分析,确定了 5 种优势细胞群:近端小管细胞、远端小管细胞、肾小球内皮细胞、巨噬细胞和基质细胞,运用数据模型发现这几种类型的细胞中,N⁶-甲基腺苷(m6A)水平显著升高,脂肪量和肥胖相关蛋白(FTO)水平降低。最后应用模型 db/db 小鼠进行验证,结果发现,FTO 过表达显著减

轻了肾脏损伤,提示 FTO 可能是一个潜在的治疗靶点。BARWINSKA 等^[31]对肾脏间质组织进行单细胞组学分析,根据显著性对 DKD 间质细胞类型的标记基因进行排序,上调的有在内皮细胞中表达的丛状蛋白 A2(plexin A2)和在巨噬细胞中表达的原癌基因(Cbl);下调的基因包括血管平滑肌细胞中的肌球蛋白重链 11(MYH11),成纤维细胞中的基膜聚糖(LUM),以及内皮细胞中的卷曲螺旋结构域蛋白 3(CCDC3)。与参考样本相比,DKD 样本中的大多数基因表达下调,其中影响最明显的途径是小分子分解代谢和细胞外基质组织。

单细胞转录组学与其他组学技术相比,是一项更发达的技术,对标本的利用率更高。其中,单细胞 RNA 测序(scRNAseq)相对于整体 RNA 测序的主要优势是它能够识别罕见的细胞类型,并检测它们的基因表达。snRNAseq 是一种通过分离细胞核来评估细胞基因表达的方法。snRNAseq 的解离诱导偏差和转录应激反应较少,同时对标本的要求也相对较低,因此,snRNAseq 在临床实践中的应用可能比 scRNAseq 更广泛。

5 多组学联合生物标志物

最前沿的肾脏精准医学项目(KPMP)研究已经开发出了一个人类肾脏组织图谱,该项目是对没有肾脏疾病的患者和患有肾脏疾病的患者的肾脏活检组织进行研究^[32]。研究者利用多组学方法在单细胞水平上绘制结构与功能的关系,得到了细胞类型特异性及其代谢产物在不同疾病状态下的变化情况。

5.1 醛酮还原酶家族 1 成员 A1(AKR1A1)

AKR1A1 为哺乳动物 S-亚硝基化辅酶 A(SNO-CoA)还原酶。有研究表明,AKR1A1 是一种低相对分子质量 S-亚硝基硫醇(LMW-SNO)还原酶,可以区分和代谢 2 种主要的 LMW-SNO 信号分子[S-亚硝基谷胱甘肽(GSNO)和 SNO-CoA],从而在生理和病理条件下广泛控制蛋白质 S-亚硝基化^[33]。

LI 等^[34]利用公开的多个数据集进行了多层分析,共鉴定出 24 对高风险的基因、蛋白。进一步通过基因组学、单细胞转录组学、蛋白质组学和代谢组学的多视角证实了 AKR1A1 可作为诊断 DKD 的潜在生物标志物。AKR1A1 蛋白在人肾组织中差异表达结果表明,与健康对照组相比,DKD 患者 AKR1A1 水平显著降低。该试验也有不足,编码 AKR1A1 蛋白的基因在近端小管中的缺失影响 DKD 的机制仍不明确,改变的中间代谢产物可能导致肾损伤,但哪些代谢产物及其如何导致肾损伤尚不清楚^[35]。

5.2 腺嘌呤与尿腺嘌呤/肌酐比值(UAdCR) 高剂量的外源性腺嘌呤可代谢为 2,8-二羟基腺嘌呤,在肾小管或肾间质中以晶体形式沉积,引起肾小管间质纤

维化、炎症和肾小管萎缩,因此常用于构建腺嘌呤诱导的 CKD 动物模型^[36]。外源性腺嘌呤虽然是肾脏疾病模型中已知的损伤介质,但对内源性腺嘌呤在肾脏疾病的发生和进展中的作用知之甚少^[8]。

SHARMA 等^[37]研究表明,内源性腺嘌呤可以在 DKD 的进展中发挥作用。研究者先评估了几个独立的、不同的糖尿病患者队列,通过尿代谢组学检测,结果提示 UAdCR 是非大量清蛋白尿 DKD 患者肾衰竭的预测因子,再应用空间代谢组学、单细胞转录组学将腺嘌呤定位到肾小管病理区域,并表明腺嘌呤介导的组织纤维化中存在哺乳动物雷帕霉素靶点途径。最后研究者使用一种特定的小分子甲基硫腺苷磷酸化酶抑制剂阻断了内源性腺嘌呤的产生,通过改善糖尿病肾脏肥大、肾功能和损伤生物标志物水平起到对糖尿病小鼠肾脏的保护作用。

AKR1A1 和 UAdCR 的发现表明,整合多组学数据集可为理解 DKD 的分子机制和识别潜在的生物标志物提供了关键线索。这些标志物在动物模型中得到验证,在患者队列中进行研究,以关联临床表型,并最终在个体中落地,一步一步走向临床,实现转化。

6 肠道微生物群

肠道微生物群主要由细菌组成,但也包含其他微生物,如古菌、病毒、真菌和原生生物。细菌的实验室检查与诊断需通过多维度检测技术对临床标本中的病原体进行识别与鉴定。常用方法涵盖以下 4 类^[38]:(1)显微镜形态学观察等传统检测手段;(2)基于选择性培养基的病原体分离培养技术;(3)抗原-抗体反应的免疫学检测体系;(4)病原体特异性核酸分子检测等基因组分析技术。随着分子诊断技术的革新,传统细菌培养方法正逐步被分子生物学技术替代或整合,特别是基于病原体特征性 DNA/RNA 序列的靶向检测技术^[39]。近年来,以全基因组测序(WGS)为代表的二代测序(NGS)平台取得突破性进展^[40]。此类技术具备 2 大优势:(1)实现微生物完整基因组的系统性解析^[41];(2)支持多病原体共检^[42]。近 10 年,由于微生物基因组测序方法的快速进步,越来越多的研究揭示了肠道微生物群在多种病理过程中的作用。PAUL 等^[43]提出的肠-肾轴理论揭示了肠道微生物群与肾脏疾病之间的关系。

HU 等^[44]DNA 测序结果表明,CKD 患者的肠道微生物群与健康人群明显不同,有益细菌(如双歧杆菌和乳酸杆菌)会减少,致病菌(如大肠埃希菌)会增加。更进一步的研究通过使用微生物组学中的 16S rRNA 基因测序技术比较了 43 例诊断为 3 期或 4 期的 DKD 患者与健康对照组的肠道微生物群情况,结果提示 DKD 患者肠道微生物群富含嗜血杆菌、大肠埃希菌、志贺菌、超级球菌、韦氏菌和厌氧菌^[45]。

ZHANG 等^[46]宏基因组学结果表明,通过假单胞菌属、变异梭杆菌和普雷沃菌 sp. MSX73 可以准确地区分 DKD 患者和 2 型糖尿病患者(曲线下面积 = 0.889)。

肠道微生物群的失衡会导致肠道黏膜屏障损伤、肠道通透性增加,并加速微生物代谢产物(如硫酸吡啶酚和对甲酚)向血液中转移,加剧肾脏损伤^[47]。

基于以上分析,肠道微生物群的失衡会影响 DKD 的发生、发展。因此,从组学结果来看肠道微生物群平衡情况可能是预防、控制甚至治疗 DKD 的策略之一。

7 影像组学标志物

目前随着新技术的开发,影像组学已经发展起来,如新的功能性核磁共振成像(MRI)技术可以生成对肾血流、组织灌注、氧合结构(包括炎症和纤维化)变化敏感的定量成像生物标志物^[15]。

7.1 多参数 MRI(mpMRI) mpMRI 结合了多种结构和功能定量成像生物标志物,比任何单一指标都能更全面地反映表征组织特征^[48]。在一项横断面研究中,研究者开发了一种新的 mpMRI 方案对 DKD 患者进行无创性的功能和结构评估,结果表明 MRI 标志物可准确区分 DKD 患者的 GFR 分期^[49];舒张末期速度(EDV)和肾动脉阻力指数(RARI)可将健康志愿者与 DKD 患者区分开来,EDV 和峰值收缩速度(PSV)均可将 G3 期 DKD 患者与 G4/5 期 DKD 患者区分开来。其中平均动脉流量(MAF)是 DKD 患者病程进展的最强预测因子($r=0.92, P<0.001$)。

7.2 动脉自旋标记(ASL) MRI ASLMRI 技术将动脉血液中水分的磁性标记作为内源性示踪剂来生成肾灌注图。在一项 91 例受试者的横断面研究中,研究者进行了 3 次 ASL MRI 评估肾血流,与健康对照组相比,糖尿病患者的肾血流降低了 28%,且随着 DKD 病情进展,肾血流显著降低^[50]。目前还有一项大型前瞻性多中心观察队列研究(iBEAt-DKD)^[51]正在招募 2 型糖尿病患者和 $eGFR \geq 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者,以明确肾脏影像学生物标志物是否有可能作为评估 DKD 预后的生物标志物。虽然经过近几年的努力发展,ASLMRI 技术取得了一定程度的进步,但其临床应用仍然有限,最主要的原因是缺乏标准化^[52]。

7.3 扩散加权成像(DWI) MRI 的 DWI 可反映水分子的扩散情况。水分子在生物组织内的扩散取决于所在的血管内、细胞外或细胞内的液体间隙。纤维化、胶原积累、水肿、细胞浸润或灌注减少等细胞外环境的改变可以直接影响弥散性。DWI 生成的表观扩散系数图(ADC)可以将相对“低水平”纤维化患者与“高水平”纤维化患者区分开来。在 19 例重复活检并

且进行 MRI 检查评估的同种异体肾移植患者中,ADC 在预测纤维化进展方面优于 GFR^[53]。目前也有相关大样本前瞻性研究正在进行,该研究旨在证实糖尿病患者肾脏 DWI 生物标志物与肾纤维化之间的联系,探讨有助于为 2 型糖尿病患者提供更个性化的 DKD 管理方法^[54]。

影像组学的发展为无创新型标志物开辟道路,该技术可以在不使用静脉造影剂的情况下进行,因此在肾功能下降的患者中没有禁忌。鲜有文献比较上述 3 种影像组学技术的优、劣势,后续需要更大的样本量及前瞻性的研究进行分析。

8 总结与展望

组学技术的发展开辟了新的领域,让研究者能从更广阔的视野来研究疾病的发生及发展规律,但是因其技术检测成本高昂,在临床中应用较少,组学相关的标志物更多还处在实验室探索阶段。此外,还有以下几点原因阻碍着组学的研究进展。(1)转录组学的不同研究之间所发现的 miRNA 很少有重叠和相互验证,为了确定 miRNA 分子能否应用于 DKD 早期诊断和风险分层,还需要进行多中心、大样本的研究及前瞻性队列研究。(2)蛋白质组学的应用范围小,发展相对滞后,其准确性及可靠性有待更多的研究数据支持。(3)代谢组学揭示了 DKD 发展的大量关联,但尚不清楚它们是否具有因果关系。(4)单细胞转录组学在肾脏生理学和疾病研究方面取得了相当大的进展,但在人类肾脏标本的获取中仍存在一些挑战,例如取样难、样本量小、可用性少、组织保存不当等。成人肾组织相对致密,酶解困难。酶解的方案往往损害细胞的生存能力,因此生产高质量的单细胞悬浮液具有难度。snRNAseq 比 scRNAseq 有更多的优点,然而 snRNAseq 可能会导致线粒体 RNA 的缺失,虽然小鼠 DKD 模型中的肾脏组织容易获得,但在不同的物种之间及对治疗的反应存在差异。(5)影像组学临床应用受限,主要问题在于缺乏标准化。不同研究、不同医疗机构之间的数据难以进行有效比较和整合。当前的研究大多样本量较小,研究多为横断面研究,缺乏前瞻性的长期随访数据。

在 DKD 患者中,确定哪些患者会进展为 ESRD 是困难的。传统的指标与技术已经难以满足需求,新指标、新技术与新方法的突破迫在眉睫。基于个体化标志物谱的方法,将为精准医学铺平道路,在患者仍处于疾病早期阶段时改变患者的 DKD 轨迹,进而改变终末结局。这些新型标志物有望为 DKD 患者临床诊断与治疗提供有用信息,实现转化应用。

参考文献

- [1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes preva-

- lence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183:109119.
- [2] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9th edition[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157:107843.
- [3] WU J, CHEN Y, YANG H, et al. Sodium glucose co-transporter 2 (sglt2) inhibition via dapagliflozin improves diabetic kidney disease (dkd) over time associated with increasing effect on the gut microbiota in db/db mice[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14:1026040.
- [4] TOFTE N, PERSSON F, ROSSING P. Omics research in diabetic kidney disease: new biomarker dimensions and new understandings[J]. *J Nephrol*, 2020, 33(5):931-948.
- [5] 苏保林, 李敬, 汤水福, 等. 糖尿病肾病患者的中医证型及其与实验室指标的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(1):70-74.
- [6] 仝小林, 黄一珊. 糖尿病肾脏疾病中医药防治研究现状及发展对策[J]. *北京中医药大学学报*, 2022, 45(12):981-986.
- [7] 李平, 赵海玲. 糖尿病肾脏疾病中医证候标志物研究的必要性和可行性分析[J]. *世界中医药*, 2020, 15(17):2519-2523.
- [8] DREXLER Y, FORNONI A. Adenine crosses the biomarker bridge: from omics to treatment in diabetic kidney disease[J]. *J Clin Inv*, 2023, 133(20):e174015.
- [9] MITCHELL P S, PARKIN R K, KROH E M, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2008, 105(30):10513-10518.
- [10] SATAKE E, SAULNIER P J, KOBAYASHI H, et al. Comprehensive search for novel circulating mirnas and axon guidance pathway proteins associated with risk of eskd in diabetes[J]. *JASN*, 2021, 32(9):2331-2351.
- [11] FOUAD M, SALEM I, ELHEFNAWY K, et al. MicroRNA-21 as an early marker of nephropathy in patients with type 1 diabetes[J]. *Indian J Nephrol*, 2020, 30(1):21-25.
- [12] XIE Y, JIA Y, CUIHUA X, et al. Urinary exosomal microRNA profiling in incipient type 2 diabetic kidney disease[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017:6978984.
- [13] 刘传鑫, 孔娇. 体质毒理学: 中药安全性评价的新方向[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25(12):3776-3784.
- [14] 王亿平, 张磊, 程梦, 等. 对糖尿病肾脏疾病湿热证患者与正常人群尿液外泌体微 RNA 差异表达的研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2022, 45(12):1205-1212.
- [15] BARUTTA F, BELLINI S, CANEPA S, et al. Novel biomarkers of diabetic kidney disease: current status and potential clinical application[J]. *Acta Diabetologica*, 2021, 58(7):819-830.
- [16] 柴可夫, 马超, 王宏献. 早期糖尿病肾病不同证候的尿蛋白组学研究[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(10):2311-2314.
- [17] 耿宇轩, 赵青, 郭文涛, 等. 基于 iTRAQ 技术分析早期糖尿病肾病肾阴虚证患者血浆蛋白质组学[J]. *中医学报*, 2024, 39(2):400-405.
- [18] GOOD D M, ZÜRBIG P, ARGILÉS A, et al. Naturally occurring human urinary peptides for use in diagnosis of chronic kidney disease[J]. *MCP*, 2010, 9(11):2424-2437.
- [19] LINDHARDT M, PERSSON F, ZÜRBIG P, et al. Urinary proteomics predict onset of microalbuminuria in normoalbuminuric type 2 diabetic patients, a sub-study of the direct-protect 2 study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(11):1866-1873.
- [20] LINDHARDT M, PERSSON F, CURRIE G, et al. Proteomic prediction and renin angiotensin aldosterone system inhibition prevention of early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria (priority): essential study design and rationale of a randomised clinical multicentre trial [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(3):e010310.
- [21] PETERS K E, DAVIS W A, ITO J, et al. Validation of a protein biomarker test for predicting renal decline in type 2 diabetes: the fremantle diabetes study phase II [J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33(12):107406.
- [22] PETERS K E, XU J, BRINGANS S D, et al. PromarkerD predicts renal function decline in type 2 diabetes in the canagliflozin cardiovascular assessment study (canvas) [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(10):E3212.
- [23] COLLINS M P, FORGAC M. Regulation and function of v-atpases in physiology and disease[J]. *Bio Et Bio Acta*, 2020, 1862(12):183341.
- [24] DARMAYANTI S, LESMANA R, MEILIANA A, et al. V-atpase subunit c 1 and ikkip as tandem prospective biomarkers for diabetic nephropathy [J]. *Diabe Res Clin Prac*, 2023, 203:110887.
- [25] LIU S, GUI Y, WANG M S, et al. Serum integrative omics reveals the landscape of human diabetic kidney disease[J]. *Molecular Metabolism*, 2021, 54:101367.
- [26] HAN L D, XIA J F, LIANG Q L, et al. Plasma esterified and non-esterified fatty acids metabolic profiling using gas chromatography-mass spectrometry and its application in the study of diabetic mellitus and diabetic nephropathy[J]. *Anal Chim Acta*, 2011, 689(1):85-91.
- [27] LIU Y, LI Y, SHEN H, et al. Association between the metabolic profile of serum fatty acids and diabetic nephropathy: a study conducted in northeastern china[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2022, 13:20420188221118750.
- [28] SCHENA F P, NISTOR I, CURCI C. Transcriptomics in kidney biopsy is an untapped resource for precision therapy in nephrology: a systematic review [J]. *Nephro Dial Transplant*, 2017, 32(10):1776.
- [29] WILSON P C, WU H, KIRITA Y, et al. The single-cell

- transcriptomic landscape of early human diabetic nephropathy[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2019, 116(39): 19619-19625.
- [30] SUN Q, GENG H, ZHAO M, et al. FTO-mediated m6a modification of socs1 mRNA promotes the progression of diabetic kidney disease[J]. *Clin Translat Med*, 2022, 12(6): e942.
- [31] BARWINSKA D, EL-ACHKAR T M, MELO FERREIRA R, et al. Molecular characterization of the human kidney interstitium in health and disease[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(7): eabd3359.
- [32] HANSEN J, SEALFON R, MENON R, et al. A reference tissue atlas for the human kidney[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(23): eabn4965.
- [33] STOMBERSKI C T, ANAND P, VENETOSNM N M, et al. AKR1A1 is a novel mammalian s-nitroso-glutathione reductase[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(48): 18285-18293.
- [34] LI D, HSU F C, PALMER N D, et al. Multiomics analyses identify akr1a1 as a biomarker for diabetic kidney disease[J]. *Diabetes*, 2024, 73(7): 1188-1195.
- [35] BREYER M D. AKR1A1 and kidney disease: promise and perils of the multiverse[J]. *Diabetes*, 2024, 73(7): 1046-1047.
- [36] KLINKHAMMER B M, DJUDJAJ S, KUNTER U, et al. Cellular and molecular mechanisms of kidney injury in 2, 8-dihydroxyadenine nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(4): 799-816.
- [37] SHARMA K, ZHANG G, HANSEN J, et al. Endogenous adenine mediates kidney injury in diabetic models and predicts diabetic kidney disease in patients[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(20): e170341.
- [38] BURSLE E, ROBSON J. Non-culture methods for detecting infection[J]. *Austr Prescr*, 2016, 39(5): 171-175.
- [39] SCHMITZ J E, STRATTON C W, PERSING D H, et al. Forty years of molecular diagnostics for infectious diseases[J]. *J Clin Microbiol*, 2022, 60(10): e02446-21.
- [40] BESSER J, CARLETON H A, GERNER-SMIDT P, et al. Next-generation sequencing technologies and their application to the study and control of bacterial infections[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(4): 335-341.
- [41] NASSER K, MUSTAFA A S, KHAN M W, et al. Draft genome sequences of six multidrug-resistant clinical strains of *acinetobacter baumannii*, isolated at two major hospitals in kuwait[J]. *Genome Announc*, 2018, 6(16): e00264-18.
- [42] MUSTAFA A S, HABIBI N. Spatial variations in the nasal microbiota of staff working in a healthcare-associated research core facility[J]. *Med Princ Pract*, 2023, 33(1): 66-73.
- [43] PAUL P, KAUL R, CHAARI A. Renal health improvement in diabetes through microbiome modulation of the gut-kidney axis with biotics: a systematic and narrative review of randomized controlled trials[J]. *Int J Molec Sci*, 2022, 23(23): 14838.
- [44] HU X, OUYANG S, XIE Y, et al. Characterizing the gut microbiota in patients with chronic kidney disease[J]. *Postgrad Med*, 2020, 132(6): 495-505.
- [45] DU X, LIU J, XUE Y, et al. Alteration of gut microbial profile in patients with diabetic nephropathy[J]. *Endocrine*, 2021, 73(1): 71-84.
- [46] ZHANG L, WANG Z, ZHANG X, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with diabetic nephropathy[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(4): e0032422.
- [47] CHEN T H, CHENG C Y, HUANG C K, et al. Exploring the relevance between gut microbiota-metabolites profile and chronic kidney disease with distinct pathogenic factor[J/OL]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(1): e0280522.
- [48] RAUNIG D L, PENNELLO G A, DELFINO J G, et al. Multiparametric quantitative imaging biomarker as a multivariate descriptor of health: a roadmap[J]. *Academic Radiology*, 2023, 30(2): 159-182.
- [49] MAKVANDI K, HOCKINGS P D, JENSEN G, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging allows non-invasive functional and structural evaluation of diabetic kidney disease[J]. *Clin Kid J*, 2022, 15(7): 1387-1402.
- [50] MORA-GUTIÉRREZ J M, GARCIA-FERNANDEZ N, SLON ROBLERO M F, et al. Arterial spin labeling mri is able to detect early hemodynamic changes in diabetic nephropathy[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 46(6): 1810-1817.
- [51] BRUMER I, BAUER D F, SCHAD L R, et al. Synthetic arterial spin labeling mri of the kidneys for evaluation of data processing pipeline[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(8): 1854.
- [52] NERY F, BUCHANAN C E, HARTEVELD A A, et al. Consensus-based technical recommendations for clinical translation of renal asl mri[J]. *Magma*, 2020, 33(1): 141-161.
- [53] BERCHTOLD L, CROWE L A, FRIEDLI I, et al. Diffusion magnetic resonance imaging detects an increase in interstitial fibrosis earlier than the decline of renal function[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(7): 1274-1276.
- [54] GOODING K M, LIENCZEWSKI C, PAPALE M, et al. Prognostic imaging biomarkers for diabetic kidney disease (ibeat): study protocol[J]. *BMC Nephrology*, 2020, 21(1): 242.

(收稿日期: 2024-08-12 修回日期: 2025-04-10)