

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.14.009

尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 联合检测在 2 型糖尿病肾病早期诊断及预后预测中的临床价值*

张 琼, 雒 娟[△], 王青青, 梁赵云, 高海燕

西安医学院第二附属医院肾脏内分泌科, 陕西西安 710038

摘 要:目的 探讨尿液 Dickkopf 相关蛋白 3(DKK-3)、肾损伤分子-1(KIM-1)、轴突导向因子 1(Netrin-1)联合检测在 2 型糖尿病肾病(DN)患者早期诊断及预后预测中的价值。方法 采用前瞻性队列研究设计,选取 2020 年 1 月至 2023 年 12 月该院收治并确诊的 220 例早期 DN 患者作为 DN 组、100 例 2 型糖尿病无肾病患者作为 DM 组,另选取同期在该院体检健康的 100 例健康志愿者作为健康对照组。所有 DN 患者统一随访 12 个月,并根据随访结果将其分为预后良好组和预后不良组。检测所有研究对象尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平。检测早期 DN 患者血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平,并估算肾小球滤过率(eGFR)。采用多因素 Logistic 回归分析影响早期 DN 发生及 DN 患者预后不良的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 单独及 3 项联合检测对早期 DN 的诊断价值及对 DN 患者预后不良的预测价值,采用 Bootstrap 重抽样法(1 000 次)对联合模型进行内部验证。结果 DN 组尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平均高于健康对照组和 DM 组($P<0.05$);DM 组尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平均高于健康对照组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平升高均是早期 DN 的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 单独及 3 项联合诊断早期 DN 发生的曲线下面积(AUC)分别为 0.809、0.745、0.713、0.915,3 项联合诊断早期 DN 的 AUC 明显大于各指标单独检测的 AUC ($P<0.05$)。预后不良组 93 例,预后良好组 127 例。预后不良组血清 Scr、BUN 水平和尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平明显高于预后良好组,eGFR 明显低于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,eGFR 升高为早期 DN 患者预后不良的独立保护因素($P<0.05$),尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平升高均为早期 DN 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 单独及 3 项联合模型预测早期 DN 患者预后不良的 AUC 分别为 0.722、0.812、0.825、0.942,3 项联合预测早期 DN 患者预后不良的 AUC 明显大于各指标单独预测的 AUC($P<0.05$)。Bootstrap 重抽样法(1 000 次)验证结果显示,本研究构建的 2 个联合模型均具有良好的稳定性。结论 DN 患者尿液 DKK-3、KIM-1 和 Netrin-1 水平均升高,3 项联合对早期 DN 诊断及患者预后不良预测具有较高的临床价值。

关键词:糖尿病肾病; Dickkopf 相关蛋白 3; 肾损伤分子-1; 轴突导向因子 1; 早期诊断; 预后不良

中图法分类号:R587.2;R446.12

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)14-1932-08

Predictive value of combined detection of urinary DKK-3, KIM-1 and Netrin-1 in early diagnosis and prognosis evaluation of type 2 diabetic nephropathy*

Zhang Qiong, Luo Juan[△], Wang Qingqing, Liang Zhaoyun, Gao Haiyan

Department of Nephrology and Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China

Abstract: Objective To explore the value of combined detection of urinary Dickkopf-related protein 3 (DKK-3), kidney injury molecule-1 (KIM-1) and Netrin-1 in the early diagnosis and prognostic prediction of patients with type 2 diabetic nephropathy (DN). **Methods** A prospective cohort study was conducted. A total of 220 patients with type 2 diabetes-related early DN diagnosed and treated in the hospital from January 2020 to December 2023 were selected as the DN group, 100 patients with type 2 diabetes mellitus without nephropathy were selected as the DM group, and 100 healthy volunteers who underwent physical examination during

* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2021JQ-787);陕西省重点研发计划项目(S2022-YF-YBSF-0781)。

作者简介:张琼,女,主治医师,主要从事急性慢性肾脏病、免疫性肾脏病诊治及肾替代治疗方向的研究。[△] 通信作者, E-mail: 15091584990@163.com。

引用格式:张琼,雒娟,王青青,等.尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 联合检测在 2 型糖尿病肾病早期诊断及预后预测中的临床价值[J]. 检验医学与临床,2026,23(14):1932-1938.

the same period were recruited as the healthy control group(HC group). All DN patients were followed up 12 months and were divided into a good prognosis group and a poor prognosis group according to follow-up results. The levels of urinary DKK-3, KIM-1 and Netrin-1 were detected in all subjects. Serum creatinine (Scr) and blood urea nitrogen (BUN) were measured, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated in patients with early DN. Multivariate Logistic regression analysis was performed to analyze the factors associated with early DN and poor prognosis of patients with DN. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to evaluate the diagnostic value of single and combined detection of urinary DKK-3, KIM-1 and Netrin-1 for early DN, as well as their predictive value for poor prognosis of patients with DN. The combined model was internally validated using the bootstrap method with 1 000 resamples. **Results** Urinary levels of DKK-3, KIM-1 and Netrin-1 in the early DN group were higher than those in the DM group and HC group ($P < 0.05$); urinary levels of DKK-3, KIM-1 and Netrin-1 in the early DM group were higher than those in the HC group. Multivariate Logistic regression analysis results revealed that increased urinary DKK-3, KIM-1 and Netrin-1 levels were independent risk factors for early DN ($P < 0.05$). The results of ROC curve showed that the areas under the curves (AUCs) of urinary DKK-3, KIM-1, Netrin-1 alone and the combined detection of the three indicators for diagnosing early DN were 0.809, 0.745, 0.713 and 0.915, respectively, and the AUC of the combined detection of the three indicators was significantly larger than that of each indicator alone ($P < 0.05$). Among all early DN patients, 93 cases were classified into the poor prognosis group and 127 cases into the good prognosis group. The serum Scr, BUN levels and urinary DKK-3, KIM-1, Netrin-1 levels in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, but eGFR was lower than that in the good prognosis group, with statistically significant differences ($P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that elevated eGFR was an independent protective factor for poor prognosis in patients with early DN ($P < 0.05$), while increased urinary DKK-3, KIM-1 and Netrin-1 levels were independent risk factors for poor prognosis ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the AUC of urinary DKK-3, KIM-1, Netrin-1 alone and the combined detection of the three indicators for poor prognosis of patients with early DN were 0.722, 0.812, 0.825 and 0.942, respectively, and the AUC of the combined detection of the three indicators was significantly higher than that of each indicator alone ($P < 0.05$). The bootstrap method with 1 000 resamples verified that the two combined models constructed in the study had favorable stability. **Conclusion** The urinary levels of DKK-3, KIM-1 and Netrin-1 in DN patients are increased, and the combined detection of three indicators has high clinical value for early diagnosis and prognostic prediction of DN.

Key words: diabetic nephropathy; Dickkopf-related protein 3; kidney injury molecule-1; Netrin-1; early diagnosis; poor prognosis

糖尿病肾病(DN)是2型糖尿病(DM)最常见的微血管并发症之一,以肾功能进行性下降为主要特征,该病的病情进展隐匿,若未能及时干预,最终可进展为终末期肾病,严重影响患者预后^[1-2]。在DN早期,病变尚处于可逆阶段,然而传统指标难以实现对早期DN的精准、无创诊断,因此,寻找有效的早期诊断标志物,对早期识别DN、及时实施干预及改善患者预后具有重要临床价值^[3]。尿液生物标志物因其无创、易获取等优势,逐渐成为研究热点。Dickkopf相关蛋白3(DKK-3)是一种属于Dickkopf家族的分泌型蛋白质,在DM或高糖状态下,DKK-3可通过激活Wnt/ β -catenin信号通路,参与肾小管上皮细胞损伤及肾脏纤维化的病理进程^[4-5]。肾损伤分子-1(KIM-1)是评估急性肾小管损伤的特异性标志物,在高糖或DM状态下,近端肾小管上皮细胞损伤导致KIM-1脱落至尿液和血液中,该指标与肾损伤程度密切相关,已被证实可用于早期肾损伤的监测^[6-7]。轴突导向因

子1(Netrin-1)同样是一种分泌型蛋白,在肾损伤早期,其尿液水平就会出现异常,能够反映肾小管的炎症与功能状态^[8-10]。上述3种标志物可分别从肾脏纤维化、肾小管损伤、炎症调控3个不同病理环节反映DN的发生、发展。然而,单一指标难以全面反映DN复杂的病理机制,且检测结果易受个体差异、疾病阶段等的影响,诊断效能有限^[11-13]。目前,国内外关于DKK-3、KIM-1、Netrin-1联合检测在DN中的应用,尚缺乏高质量前瞻性研究证据。因此,本研究旨在探讨尿液DKK-3、KIM-1、Netrin-1联合检测对早期DN的临床诊断价值,以及对患者预后不良的预测价值,从而为临床早期诊断与风险分层提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用前瞻性队列研究设计,选取2020年1月至2023年12月本院收治并确诊的220例早期DN患者作为DN组、100例2型DM无肾病患者作为DM组。纳入标准:(1)早期DN诊断符合

《糖尿病肾脏疾病防治专家共识(2014 版)》^[14]中相关标准;(2)2 型 DM 诊断符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 版)》^[15]中相关标准;(3)年龄 40~80 岁;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并急性或慢性肾炎及其他原因导致的肾脏疾病;(2)合并恶性肿瘤、重要脏器严重功能不全(失代偿期)或其他系统严重疾病;(3)合并自身免疫系统疾病或感染性疾病;(4)妊娠期女性;(5)合并精神疾病或无法配合研究者。另选取同期在本院体检健康的 100 例健康志愿者作为健康对照组。DN 组男 114 例,女 106 例;年龄 40~80 岁,平均 (57.83 ± 4.21) 岁;体重指数(BMI)18.20~29.65 kg/m²,平均 (23.82 ± 3.21) kg/m²。DM 组男 50 例,女 50 例;年龄 40~75 岁,平均 (57.22 ± 3.26) 岁;BMI 18.40~28.84 kg/m²,平均 (23.62 ± 2.61) kg/m²。健康对照组男 50 例,女 50 例;年龄 40~78 岁,平均 (56.95 ± 3.84) 岁;BMI 18.22~27.99 kg/m²,平均 (23.10 ± 2.45) kg/m²。3 组性别、年龄、BMI 比较,差异均无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审批通过(审批号:XZY2020-01)。所有患者均签署知情同意书,允许其临床数据及影像资料用于研究。

1.2 方法

1.2.1 试剂与仪器 DKK-3 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海泽叶生物科技有限公司,生产批号:ZY72144H);KIM-1 ELISA 试剂盒(上海研尊生物科技有限公司,生产批号:YZ-P65257);Netrin-1 ELISA 试剂盒(上海帛科生物技术有限公司,生产批号:BK-F10136T)。Hitachi 7600 型全自动生化分析仪(日本日立株式会社);TDZ5-WS 型高速离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);Multiskan FC 型酶标仪(美国赛默飞世尔科技)。

1.2.2 标本采集与处理 (1)血液标本:采集 DN 患者入院次日晨起空腹肘静脉血 5 mL,分为 2 份。一份置于 EDTA 抗凝真空采血管中,用于检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平;另一份置于无抗凝剂真空采血管中,室温静置 30 min,以 3 500 r/min 离心 10 min,收集血清,置于一 20 ℃ 环境中保存待测,用于检测血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。(2)尿液标本:采集 DN 和 DM 患者入院次日、健康志愿者体检当天清洁中段尿液 10 mL,置于无菌离心管中,2 500 r/min 离心 20 min,收集上清液,置于一 20 ℃ 环境中保存待测。

1.2.3 尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平检测 采用 ELISA 检测尿液中 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平。

1.2.4 肾功能指标检测 采用全自动生化分析仪检测 Scr 水平,并通过 CKD-EPI 公式估算肾小球滤过率(eGFR);采用肌氨酸氧化酶法检测 BUN 水平。

1.2.5 其他生化指标水平检测 采用高效液相色谱法检测 HbA1c 水平,采用均相酶法测定 HDL-C 和 LDL-C 水平。

1.2.6 DN 患者治疗方案 DN 组优选 SGLT2 抑制剂[eGFR ≥ 30 mL/(min $\cdot 1.73$ m²)]或 GLP-1 受体激动剂进行血糖控制;血压管理首选血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ACEI/ARB)类药物(目标 $< 130/80$ mmHg),蛋白尿明显者可联用非奈利酮^[16];血脂调节使用他汀类药物(目标 LDL-C < 1.8 mmol/L);生活方式尽量低盐,以优质低蛋白饮食为主,规律运动且戒烟戒酒。在此基础上,定期随访与监测患者肾功能、血糖、血压等指标,多学科协作治疗延缓 DN 病情进展。

1.3 随访 采用门诊复查联合电话方式对早期 DN 患者随访 12 个月(自患者入组接受规范治疗日开始随访),随访截止时间为 2024 年 12 月。随访截止事件为患者发生预后不良^[17]:eGFR 较基线下降 $\geq 30\%$ 和/或进展至临床 DN 阶段[尿蛋白持续阳性且 eGFR < 60 mL/(min $\cdot 1.73$) m²];未达到上述标准者归为预后良好。根据随访结果,将 DN 患者分为预后良好组与预后不良组。

1.4 观察指标 (1)比较健康对照组、DN 组和 DM 组尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平;(2)分析尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 单独及 3 项联合检测对早期 DN 的诊断价值;(3)分析影响早期 DNA 发生及 DN 患者预后不良的因素;(4)分析尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 单独及 3 项联合检测对 DN 患者预后不良的预测价值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,事后两两比较采用 LSD- t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响早期 DN 发生及 DN 患者预后不良的因素。基于多因素 Logistic 回归分析结果构建多指标联合预测模型,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 单独及 3 项联合检测对早期 DN 的诊断价值及对 DN 患者预后不良的预测价值,曲线下面积(AUC)的比较采用 DeLong 检验。并采用 Bootstrap 重抽样法(1 000 次)对联合模型进行内部验证。所有统计检验均采用双侧检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平比较 3 组尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);DN 组尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平均高于健康对照组和 DM 组($P < 0.05$);DM 组尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平均高于健康对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	DKK-3 (g/mmol)	KIM-1 (g/mmol)	Netrin-1 (pg/mL)
健康对照组	100	8.52±1.87	10.23±2.45	152.34±30.12
DM 组	100	12.41±2.33 [*]	18.51±4.21 [*]	223.71±42.11 [*]
DN 组	220	24.26±3.60 ^{*#}	50.47±8.25 ^{*#}	312.11±30.15 ^{*#}
<i>F</i>		98.324	156.731	205.618
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注：与健康对照组比较，^{*} *P*<0.05；与 DM 组比较，[#] *P*<0.05。

2.2 多因素 Logistic 回归分析早期 DN 发生的影响因素 以是否是早期 DN(是=1,否=0)为因变量,以尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 为自变量(均为实测值),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平升高均是早期 DN 发生的独立危险因素(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析早期 DN 发生的影响因素						
因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	OR 的 95%CI
DKK3	0.126	0.031	16.225	<0.001	1.134	1.068~1.204
KIM1	0.085	0.024	12.346	<0.001	1.089	1.039~1.141
Netrin1	0.007	0.002	9.877	0.002	1.007	1.003~1.011
常数项	-4.216	0.865	23.552	<0.001	—	—

注：—表示无数据。

表 3 尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 单独及 3 项联合对早期 DN 的诊断价值						
指标	AUC(95%CI)	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	<i>P</i>
DKK-3	0.809(0.729~0.889)	20.11 g/mmol	80.01	71.93	0.519	<0.001
KIM-1	0.745(0.655~0.836)	47.31 g/mmol	70.42	72.51	0.429	<0.001
Netrin-1	0.713(0.621~0.806)	296.17 pg/mL	78.67	65.25	0.439	<0.001
3 项联合	0.915(0.863~0.967)	0.49 [*]	92.19	76.96	0.692	<0.001

注：^{*} 为 Logistic 回归模型拟合概率。

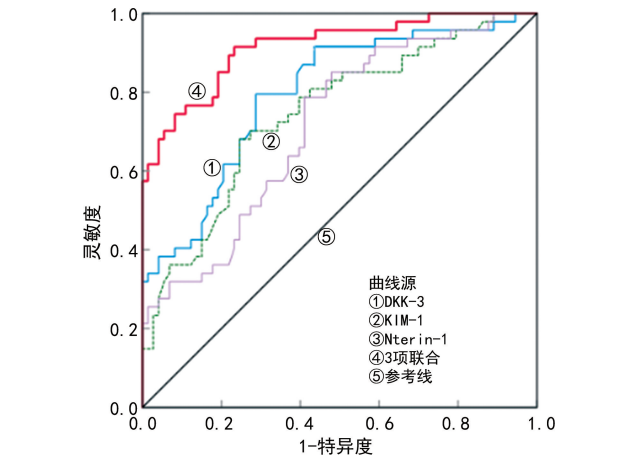


图 1 尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 单独及 3 项联合诊断早期 DN 的 ROC 曲线

2.3 尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 对早期 DN 的诊断价值及内部验证 基于 2.2 多因素 Logistic 回归分析结果构建尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 对早期 DN 的联合诊断模型: $\text{Logit}(P) = -4.216 + 0.126X_{\text{DKK3}} + 0.085X_{\text{KIM-1}} + 0.007X_{\text{Netrin-1}}$ 。以是否是早期 DN(是=1,否=0)为状态变量,以尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 单独及 3 项联合模型为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 单独及 3 项联合诊断早期 DN 的 AUC 分别为 0.809、0.745、0.713、0.915,3 项联合诊断早期 DN 的 AUC 明显大于尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 单独诊断的 AUC ($Z=2.957, 3.929, 4.330$, 均 $P<0.05$),灵敏度和特异度分别为 92.19%、76.96%。见表 3、图 1。采用 Bootstrap 1 000 次重抽样对联合模型进行内部验证,结果显示,校正后 AUC 为 0.908(95%CI:0.857~0.960),提示该模型稳定性良好。

2.4 预后良好组和预后不良组临床资料比较 预后不良组 93 例,预后良好组 127 例。预后不良组血清 Scr、BUN 和尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平明显高于预后良好组,eGFR 明显低于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$);而 2 组年龄、性别、BMI 和 HbA1c、HDL-C、LDL-C 水平比较,差异均无统计意义($P>0.05$)。见表 4。

2.5 多因素 Logistic 回归分析早期 DN 患者预后不良的影响因素 以早期 DN 患者预后状态(不良=1,良好=0)作为因变量,以表 4 中差异有统计学意义的指标(Scr、eGFR、BUN、DKK3、KIM1、Netrin1 均为实测值)作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。经多重共线性检验,VIF 均<10,提示各变量间不存在多重共线性关系,均可纳入模型。结果显示,eGFR

升高为早期 DN 患者预后不良的独立保护因素($P<0.05$),血清 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 升高均为早期 DN 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。为进一步评估尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 单独成模的

效能(用于后续 ROC 曲线分析),另行拟合仅含尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 的简化模型,结果显示尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平仍与早期 DN 患者预后不良有关($P<0.05$)。见表 5。

表 4 预后良好组与预后不良组临床资料比较($\bar{x}\pm s$ 或 n/n)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别(男/女)	BMI (kg/m ²)	HbA1c (%)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
预后良好组	127	57.72±2.11	67/60	23.56±3.21	8.34±1.11	1.21±0.24	2.44±0.30
预后不良组	93	58.00±2.41	47/46	24.22±2.41	8.62±1.37	1.16±0.11	2.52±0.36
<i>t</i> / χ^2		−0.915	0.106	−1.668	−1.673	1.870	−1.794
<i>P</i>		0.361	0.745	0.097	0.096	0.063	0.074

组别	<i>n</i>	Scr (mol/L)	eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]	BUN (mmol/L)	DKK-3 (g/mmol)	KIM-1 (g/mmol)	Netrin-1 (pg/mL)
预后良好组	127	72.19±16.83	67.11±6.41	5.31±1.22	23.52±3.13	46.73±8.13	302.37±26.72
预后不良组	93	142.15±31.42	53.66±4.32	6.33±0.87	25.27±4.33	55.58±8.44	325.41±35.74
<i>t</i> / χ^2		−21.279	17.524	−6.881	−3.480	−7.848	−5.472
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 多因素 Logistic 回归分析早期 DN 患者预后不良的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	OR 的 95%CI
模型 1						
Scr	0.503	0.271	3.444	0.055	1.654	0.972~2.813
eGFR	−0.912	0.300	9.231	0.001	0.402	0.223~0.723
BUN	0.413	0.200	3.251	0.062	1.511	0.965~2.368
DKK-3	0.601	0.266	5.113	0.012	1.824	1.083~3.071
KIM-1	0.825	0.307	7.241	0.001	2.282	2.251~4.162
Netrin-1	0.641	0.267	5.367	0.008	1.898	1.104~3.265
常数项	3.568	1.024	12.141	<0.001	—	—
模型 2						
DKK-3	0.587	0.259	4.872	0.027	1.799	1.083~2.986
KIM-1	0.812	0.298	7.405	0.007	2.252	1.254~4.047
Netrin-1	0.629	0.261	5.183	0.023	1.876	1.124~3.129
常数项	2.942	0.967	9.218	0.002	—	—

注:模型 1 是全模型;模型 2 是拟合仅含尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 的简化模型,用于后续 ROC 曲线分析;—表示无数据。

2.6 尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 单独及 3 项联合检测对早期 DN 预后的预测价值 基于 2.5 多因素 Logistic 回归分析结果构建尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 对早期 DN 患者预后不良的联合预测模型: $\text{Logit}(P) = 2.942 + 0.587X_{\text{DKK-3}} + 0.812 X_{\text{KIM-1}} + 0.629X_{\text{Netrin-1}}$ 。以早期 DN 患者预后状态(预后不良=1,预后良好=0)为状态变量,以 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 单独及 3 项联合模型为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 单独

及 3 项联合模型预测早期 DN 患者预后不良的 AUC 分别为 0.722、0.812、0.825、0.942,3 项联合预测早期 DN 患者预后不良的 AUC 明显大于尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 单独预测的 AUC ($Z = 4.868$ 、 3.264 、 3.375 ,均 $P<0.05$),灵敏度和特异度分别为 97.91%、91.83。见表 6、图 2。采用 Bootstrap(1 000 次)重抽样对联合模型进行内部验证,结果显示,校正后 AUC 为 0.936(95%CI:0.894~0.968),提示该模型稳定性良好。

表 6 尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 单独及 3 项联合检测对早期 DN 患者预后不良的预测价值

指标	AUC(95%CI)	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
DKK-3	0.722(0.645~0.799)	24.17g/mmol	84.12	67.63	0.518	<0.001
KIM-1	0.812(0.748~0.876)	52.44 g/mmol	86.05	64.57	0.506	<0.001
Netrin-1	0.825(0.763~0.887)	321.60 pg/mL	78.86	61.98	0.408	<0.001
3 项联合	0.942(0.907~0.977)	0.52*	97.91	91.83	0.897	<0.001

注：* 为 Logistic 回归模型拟合概率。

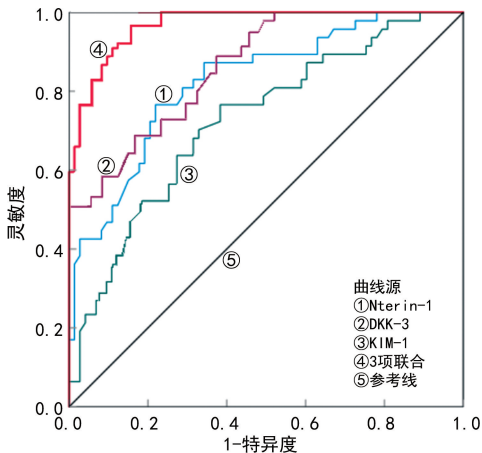


图 2 尿液 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 单独及 3 项联合预测早期 DN 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨 论

在全球范围内容,2 型 DM 的患病率持续上升,早期 DN 因其临床症状隐匿,极易在诊断过程中被遗漏,一旦病情进展至临床蛋白尿期,肾功能损伤多不可逆转,最终可进展为终末期肾病,给患者家庭及社会带来沉重负担^[18-21]。因此,早期识别、精准诊断并及时干预,是延缓 DN 进展、改善患者远期预后的关键。本研究采用前瞻性队列研究,通过聚焦 2 型 DN 患者,分析了尿液中 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 联合检测在早期 DN 无创诊断中的应用价值,以及 3 项联合检测对 DN 患者预后不良的预测价值,希望为 DN 的早期干预和预测评估提供更多理论依据。

本研究发现,早期 DN 组尿液中 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平较健康对照组及 DM 组显著升高,提示三者可作为肾功能损伤的早期预警指标。机制可能为:DKK-3 是一种与 Wnt 信号通路相关的蛋白,其水平升高可能与肾脏纤维化和功能减退有关^[4,22-23];同时已有相关研究证实,尿液中 DKK-3 水平检测对于 DM 患者肾功能损伤判断具有重要参考价值^[24]。KIM-1 是一种跨膜蛋白,主要在肾脏近曲小管上皮细胞中表达。当肾脏出现损伤时,KIM-1 可能通过 p38 丝裂原激活酶的作用,发生蛋白水解脱落,进而形成游离的 KIM-1,这种游离形式的 KIM-1 能在尿液和血液中被检测到^[25-26]。而且,尿液中 KIM-1 水平可在肾小管受到损伤时迅速升高,并且与肾小管的受损程度、疾病严重程度密切相关^[27]。Netrin-1 是一种神

经导向因子,相关研究报道表明,Netrin-1 具有抑制机体炎症反应、促进新血管再生的功能^[28-29]。当发生肾功能损伤时,会促使 Netrin-1 大量分泌,提示其在肾脏中的表达可能与炎症和细胞凋亡有关^[30]。有研究报道,尿液中 Netrin-1 可作为预测急性肾损伤的生物标志物之一^[31-33]。提示尿液中 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 之间具有良好的互补性,为联合检测以提升诊断效能奠定了坚实的理论基础。

在预后方面,早期 DN 预后不良组尿液中 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平高于预后良好组,且多因素 Logistic 回归分析结果表明,DKK-3、KIM-1、Netrin-1 水平升高均是早期 DN 患者预后不良的独立危险因素,提示肾小管持续损伤与肾小球滤过功能下降共同推动了 DN 病情的进展。另外,本研究 ROC 曲线分析结果显示,DKK-3、KIM-1、Netrin-1 联合检测对早期 DN 的诊断及预测该类患者预后不良均具有较高的临床效能;本研究采用 Bootstrap 重抽样法(1 000 次)对联合模型进行了内部验证,结果显示模型均有良好的稳定性和可靠性。提示 3 项联合能够有效提升诊断准确性,解决单一标志物效能不足的问题,不仅可用于早期 DN 诊断,还可对已确诊早期 DN 患者进行预后风险分层,辅助临床制订个体化干预方案,为临床精准管理提供依据。

尽管本研究采用前瞻性队列设计,并设立健康对照组,初步探讨了尿液中 DKK-3、KIM-1、Netrin-1 在 2 型 DN 早期诊断及预后评估中的价值,然而仍存在一些局限性:(1)本研究为单中心研究,样本量相对有限,这可能导致研究结果可能存在一定的选择偏倚;(2)随访时间较短,未能观察其在长期病程中的动态变化及与终末期肾病等终点的关联;(3)本研究未纳入尿微量清蛋白/肌酐比值等传统指标进行对比,模型仍有优化空间。针对这些不足,未来可开展多中心、大样本、长期随访的前瞻性研究,以进一步验证本研究结果。同时将传统指标与新型标志物相结合,优化并构建更为完善的联合预测模型,深入探索其在 DN 进展过程中的具体分子机制及临床应用价值。

综上所述,DKK-3、KIM-1 和 Netrin-1 在早期 DN 患者尿液中水平显著升高,且与患者预后不良有关。联合检测这 3 项标志物对 DN 的早期诊断和预

后预测均有较高的临床效能,有望成为 DN 临床管理中的重要工具。未来的研究可着重聚焦于这些标志物在 DN 病理机制中的作用,从而为 DN 患者的诊断与治疗提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。
作者贡献 张琼:课题设计、数据整理、论文撰写、论文修改;雒娟:课题指导、统计分析、数据分析;王青青、梁赵云、高海燕:病例资料收集、标本检测、支持性贡献。

参考文献

[1] 顾帅帅,朱琳,金艳盛,等. 糖尿病肾病患者尿液基质金属蛋白酶组织抑制剂 2、胰岛素样生长因子结合蛋白 7 的水平及其临床意义[J]. 实用临床医药杂志,2022,26(13): 35-40.

[2] 杨开银,王东红,李晓凤,等. 黄芪甲苷在糖尿病肾病中的保护作用及机制研究进展[J]. 医学综述,2025,31(1):98-102.

[3] 潘婷,陈锋. 糖尿病肾病早期诊断相关生物标志物的研究进展[J]. 中国科技期刊数据库医药,2024,(12):35-39.

[4] Song J L,Chen Y X,Chen Y,et al. DKK3 promotes renal fibrosis by increasing MFF-mediated mitochondrial dysfunction in Wnt/ β -catenin pathway-dependent manner[J]. Ren Fail,2024,46(1):2343817.

[5] Cao H,Chen Y,Huang J,et al. DKK3,regulated by FOXF1-EZH2 axis,takes action on tubular epithelial cells senescence to trigger glomerular endothelial cells ferroptosis involving in renal fibrosis[J]. Mech Ageing Dev,2025,228:112103.

[6] Brilland B,Boud'hors C,Wacrenier S,et al. Kidney injury molecule 1 (KIM-1):a potential biomarker of acute kidney injury and tubulointerstitial injury in patients with ANCA-glomerulonephritis[J]. Clin Kidney J,2023,16(9):1521-1533.

[7] 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.

[8] Ziegion L,Schlegel M. Netrin-1;a modulator of macrophage driven acute and chronic inflammation[J]. Int J Mol Sci,2022,23(1):275.

[9] 蔡敏琪,陈德柱,陈衣强,等. Netrin-1 在临床疾病中的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版),2024,43(4):616-622.

[10] 贾元华,张婷,马竹生,等. 尿 KIM-1 及 Netrin-1 水平与慢性乙肝患者药源性肾损伤的相关性分析[J]. 徐州医科大学学报,2022,42(6):451-454.

[11] 曹冰,龚燕红,张萌萌,等. 血清 SFRP5、FGF-21、KIM-1 联合检测对糖尿病肾病的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2025,46(6):738-741.

[12] 殷淑娟,尹贵斌,张晶,等. 尿外泌体 miR-150-5p、miR-

155-5p 在早期糖尿病肾病诊断及病情评估中的价值[J]. 检验医学与临床,2026,23(7):931-937.

[13] 吕璐,李映,刘江涛,等. 糖尿病肾病组学标志物的研究进展[J]. 检验医学与临床,2025,22(9):1290-1296.

[14] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾脏疾病防治专家共识(2014 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2014,6(11):792-801.

[15] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.

[16] 姜世敏,方锦颖. 糖尿病肾病多学科诊治与管理专家共识[J]. 中国临床医生杂志,2020,48(5):522-527.

[17] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志,2021,37(3):255-304.

[18] Sun H,Saeedi P,Karuranga S,et al. IDF Diabetes Atlas: global,regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract,2022,183:109119.

[19] 何霖,孙娜,袁宁,等. 外周血 SFRP1、SAA 检测在早期糖尿病肾病诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(4):493-496.

[20] 侯丹丹,李雅欣,武慧敏,等. 范围内的点及其他血糖指标在 2 型糖尿病肾病中的研究进展[J]. 实用临床医药杂志,2022,26(13):145-148.

[21] Dwivedi S,Sikarwar M S. Diabetic nephropathy: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic strategies [J]. Horm Metab Res,2025,57(1):7-17.

[22] Boeckhaus J,Licht C,Hall M,et al. Urinary DKK3 as a biomarker for pediatric CKD progression;a review of current evidence[J]. Biomarkers in Medicine,2026,20(4):241-249.

[23] Schunk S J,Speer T,Petrakis I,et al. Dickkopf 3-a novel biomarker of the "kidney injury continuum"[J]. Nephrol Dial Transplant,2021,36(5):761-767.

[24] González J,Jatem E,Roig J,et al. Usefulness of urinary biomarkers to estimate the interstitial fibrosis surface in diabetic nephropathy with normal kidney function[J]. Nephrol Dial Transplant,2022,37(11):2102-2110.

[25] Khonsha F,Valilo M,Nejabati H R,et al. Biomarkers for diabetic nephropathy with a focus on kidney injury molecule-1 (KIM-1) [J]. Curr Diabetes Rev,2024,20(1): e280323215071.

[26] Chen J N,Chen C W,Lv C,et al. Vitexin enhances mitophagy and improves renal ischemia-reperfusion injury by regulating the p38/MAPK pathway[J]. Renal Failure,2025,47(1):2463572.

[27] Zhang P L,Liu M L. From acute tubular injury to tubular repair and chronic kidney diseases:KIM-1 as a promising biomarker for predicting renal tubular pathology[J]. Curr Res Physiol,2025,8:100152.

[28] Xia X L,Hu Z G,Wang S J,et al. Netrin-1;an emerging player in inflammatory diseases [J]. Cytokine Growth Factor Rev,2022,64:46-56.

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2026. 14. 010

CT 动态增强扫描在肾透明细胞癌的临床价值及其定量参数与 MVD 及 VEGF、Ki-67 表达的相关性^{*}

魏贤巍¹, 刘 睿¹, 李 赫¹, 刘 海²

1. 北大荒集团总医院影像科, 黑龙江哈尔滨 150088; 2. 黑龙江省齐齐哈尔市
第一医院影像科, 黑龙江齐齐哈尔 161000

摘 要:目的 探讨 CT 动态增强扫描在肾透明细胞癌的临床价值及其定量参数与微血管密度(MVD)及血管内皮细胞生长因子(VEGF)、Ki-67 表达的相关性。**方法** 选取北大荒集团总医院 2022 年 7 月至 2024 年 7 月收治的肾透明细胞癌患者 199 例(作为观察组)、乏脂肪型肾血管平滑肌脂肪瘤患者 200 例(对照组)作为研究对象。2 组均接受 CT 动态增强扫描检查,并计算皮质期强化率、实质期净增值和实质期强化率。检测肾透明细胞癌组织 MVD 及 VEGF、Ki-67 表达,同时根据病理分级将患者分为低级别组和高级别组。采用诊断试验四格表分析 CT 动态增强扫描对肾透明细胞癌的鉴别诊断效能。采用 Pearson/Spearman 相关分析肾透明细胞癌影像学检查结果与 MVD 及 VEGF、Ki-67 表达的相关性。**结果** 观察组皮质期强化率、实质期净增值、实质期强化率高于对照组($P<0.05$)。CT 动态增强扫描鉴别诊断肾透明细胞癌的特异度、灵敏度、准确度分别为 72.00%、90.95%、81.45%。低级别组 117 例,高级别组 82 例。低级别组和高级别组 VEGF、Ki-67 表达比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);高级别组皮质期强化率、实质期净增值、实质期强化率、MVD 均高于低级别组($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,皮质期强化率、实质期净增值、实质期强化率与 MVD 均呈正相关($P<0.05$);Spearman 相关分析结果显示,皮质期强化率、实质期净增值、实质期强化率与 VEGF、Ki-67 表达均呈正相关($P<0.05$)。**结论** CT 动态增强扫描在肾透明细胞癌鉴别诊断中具有较高的应用价值,其定量参数与 MVD 及 VEGF、Ki-67 表达存在密切关系。

关键词:肾透明细胞癌; CT 动态增强扫描; 微血管密度; 血管内皮细胞生长因子; Ki-67; 病理分级
中图法分类号:R737.11;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)14-1939-06

Clinical value of CT dynamic contrast-enhanced scan in renal clear cell carcinoma and the correlation of its quantitative indices with MVD,expressions of VEGF and Ki-67^{*}

Wei Xianwei¹, Liu Rui¹, Li He, Liu Hai²

1. Imaging Department, Beidahuang Group General Hospital, Harbin, Heilongjiang
150088, China; 2. Imaging Department, Qiqihar First Hospital,
Qiqihaer, Heilongjiang 161000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of CT dynamic contrast-enhanced scan in renal clear cell carcinoma and the correlation of its quantitative indices with microvessel density (MVD), expressions of vascular endothelial growth factor (VEGF) and Ki-67. **Methods** A total of 199 patients with renal clear cell carcinoma (the observation group) and 200 patients with minimal fat renal angiomyolipoma (the control group) admitted to Beidahuang Group General Hospital from July 2022 to July 2024 were selected as research subjects. Both groups underwent CT dynamic contrast-enhanced scan, and cortical phase enhancement rate, parenchymal phase net enhancement and parenchymal phase enhancement rate were calculated. Microvessel density (MVD), expressions of vascular endothelial growth factor (VEGF) and Ki-67 were assessed in the pathological specimens of patients with renal clear cell carcinoma, and the patients were subsequently stratified into low-grade group and high-grade group based on pathological grading. The diagnostic performance of CT dynamic contrast-enhanced scan for the differential diagnosis of renal clear cell carcinoma was evaluated by four-fold table. Pearson or Spearman correlation analysis was performed to assess correlations between examination results of CT dynamic contrast-enhanced scan and MVD, as well as VEGF and Ki-67 expressions.

^{*} 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(LH2022HE099)。
作者简介:魏贤巍,男,主治医师,主要从事医学影像学方向的研究。
引用格式:魏贤巍,刘睿,李赫,等.CT 动态增强扫描在肾透明细胞癌的临床价值及其定量参数与 MVD 及 VEGF、Ki-67 表达的相关性[J]. 检验医学与临床,2026,23(14):1939-1944.