

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 02. 010

生物标志物联合检测在早期糖尿病肾病诊断中的应用

朱清红,张吉才[△],康 敏

湖北省十堰市太和医院/湖北医药学院附属医院检验科,湖北十堰 442000

摘 要:目的 探讨血清肌酐(Scr)、血尿素(Sur)、血清胱抑素 C(CysC)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)及 C1q 联合检测用于早期糖尿病肾病辅助诊断的临床价值。方法 回顾性分析十堰市太和医院 2018 年收治的单纯糖尿病患者 50 例、早期糖尿病肾病患者 65 例及健康体检者 150 例的临床资料,均行 Scr、Sur、CysC、NGAL 及 C1q 检测,计算以上指标单项和联合检测用于早期糖尿病肾病的诊断效能,并采用单因素方差分析比较组间差异。结果 早期糖尿病肾病患者男性比例、年龄、Sur 水平、Scr 水平、CysC 水平、尿微量清蛋白与尿肌酐比值(UACR)、C1q 水平及 NGAL 水平均明显高于单纯糖尿病患者和健康体检者,差异均有统计学意义($P<0.05$);早期糖尿病肾病患者肾小球滤过率明显低于单纯糖尿病患者和健康体检者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。相关指标单项检测时,CysC 诊断效能最高,Sur 最低,其中 CysC 诊断效能明显高于 C1q、NGAL、Scr 及 Sur,差异均有统计学意义($P<0.05$)。相关指标 2 项联合检测时,C1q+CysC 诊断效能最高,Scr+NGAL 最低,C1q+CysC 诊断效能均明显高于其他组合,差异均有统计学意义($P<0.05$);而 CysC+NGAL、Scr+C1q 及 C1q+NGAL 明显高于 Scr+NGAL、Scr+CysC,差异均有统计学意义($P<0.05$)。相关指标 3 项联合检测时,C1q+CysC+NGAL 诊断效能最高,Scr+NGAL+CysC 最低;C1q+CysC+NGAL、C1q+CysC+Scr 及 Scr+C1q+NGAL 诊断效能明显高于 Scr+NGAL+CysC,差异均有统计学意义($P<0.05$)。C1q+NGAL+CysC+Scr 检测较其他组合诊断效能均高,但 C1q+NGAL+CysC+Scr、C1q+CysC+NGAL、Scr+C1q+CysC 及 CysC+C1q 的诊断效能组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),且 CysC+C1q 诊断特异度较 C1q+NGAL+CysC+Scr 更高。结论 C1q、CysC 及 NGAL 用于早期糖尿病肾病的辅助诊断价值优于 Scr、Sur,且 C1q 联合 CysC 检测应用诊断效能更佳。

关键词:血清肌酐; 血尿素; 血清胱抑素 C; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; C1q; 早期糖尿病肾病

中图分类号:R446.1;R587.2 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2020)02-0178-05

Application of combined detection of biomarkers in diagnosis of early diabetic nephropathy

ZHU Qinghong, ZHANG Jicai[△], KANG Min

Department of Clinical Laboratory, Taihe Hospital of Shiyan/Affiliated
Taihe Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China

Abstract: Objective To investigate clinical value of combined detection of serum creatinine (Scr), serum urea (Sur), Cystatin C (CysC), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and C1q in patients with early diabetic nephropathy. **Methods** The clinical data of 50 patients with simple diabetes mellitus, 65 patients with early diabetic nephropathy and 150 health peoples were retrospectively analyzed in 2018 in Taihe Hospital of Shiyan and the levels of Scr, Sur, CysC, NGAL and C1q of all cases were tested. The diagnostic performance of above indicators for early diabetic nephropathy was calculated by single and combined tests, and the differences between groups were compared by one-way ANOVA. **Results** The male proportion, age, the levels of Sur, Scr, CysC, urinary microalbumin to creatinine (UACR), C1q and NGAL of patients with early diabetic nephropathy were significant higher than patients with simple diabetes mellitus and health peoples ($P<0.05$). The levels of glomerular filtration rate (eGFR) of patients with early diabetic nephropathy were significant lower than patients with simple diabetes mellitus and health peoples ($P<0.05$). The highest and lowest diagnostic performances were CysC and Sur when the related indicators were detected separately. The diagnostic efficiency of CysC were significantly higher than C1q, NGAL and Scr ($P<0.05$). The highest and lowest diagnostic performances were separately C1q+CysC and Scr+NGAL when the related indicators were

combined detection for two kinds of laboratory biomarkers. The diagnostic efficiency of C1q+CysC were significantly higher than other kinds($P<0.05$). The diagnostic efficiency of CysC+NGAL, Scr +C1q and C1q+NGAL were significantly higher than Scr+NGAL and Scr+CysC ($P<0.05$). The highest and lowest diagnostic performances were separately C1q+CysC+NGA and Scr+NGAL+CysC when the related indicators were combined detection for three kinds of laboratory biomarkers. The diagnostic efficiency of C1q+CysC+NGAL, C1q+CysC+Scr and Scr+C1q+NGAL were significantly higher than Scr+NGAL+CysC ($P<0.05$). The combined detection of C1q+NGAL+CysC+Scr had the highest diagnostic performance than other types. There was no significant difference in the diagnostic performance among C1q+NGAL+CysC+Scr, C1q+CysC+NGAL, Scr+C1q+CysC and CysC+C1q($P>0.05$). The diagnostic specificity of CysC+C1q was higher than that of C1q+NGAL+CysC+Scr. **Conclusion** The diagnostic value of C1q, CysC and NGAL in early diabetic nephropathy are better than that of Scr and Sur, and combined detection of C1q and CysC possess was the better diagnostic performance.

Key words: serum creatinine; serum urea; Cystatin C; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; C1q; early diabetic nephropathy

流行病学报道提示,糖尿病肾病确诊时多已进入中晚期,临床治疗难度较大,患者远期预后亦较差^[1]。尽早诊断糖尿病肾病并积极给予干预,对于延缓患者病情进展及逆转肾功能损伤有重要意义。近年来,寻找更为有效的实验室生物学标志物来提高早期糖尿病肾病诊断准确率,已成为医学界关注的热点问题。血清肌酐(Scr)和血尿素(Sur)是临床评价肾功能常规实验室指标,其中 Scr 还被 KDIGO 推荐,但在早期肾功能损伤时 Scr 水平变化并不明显,诊断灵敏度较低^[2]。近年来,包括血清胱抑素 C(CysC)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)及 C1q 在内的多种新型实验室生物学标志物被广泛应用于慢性肾脏病的诊断中,其中 CysC 较 Scr 能更灵敏、特异地反映肾小球的滤过功能^[3];C1q 已被证实与 2 型糖尿病的发生和发展密切相关,同时其水平在多种肾脏病变中可见明显变化^[4];NGAL 则是最具潜能的急性肾损伤标志物^[5]。尽管以上指标在理论上均能够用于早期糖尿病肾病的辅助诊断,但国内有关多项指标联合应用的报道仍相对较少^[5]。本研究旨在探讨 Scr、Sur、CysC、NGAL 及 C1q 联合检测应用于早期糖尿病肾病辅助诊断的临床价值,为提高我国早期糖尿病肾病诊断的准确率探索新方法,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取十堰市太和医院 2018 年收治的单纯糖尿病患者 50 例作为单纯糖尿病组、早期糖尿病肾病患者 65 例作为早期糖尿病肾病组及健康体检者 150 例作为健康对照组,其中早期糖尿病肾病诊断标准为尿微量清蛋白与尿肌酐比值(UACR) ≥ 30 但 < 300 ;单纯糖尿病诊断标准为 UACR < 30 且肾小球滤过率(eGFR) ≥ 30 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²);以上两组患者均符合美国糖尿病学会 2017 版糖尿病诊断标准,同时排除合并急慢性感染性疾病、急性脑梗死、心肌梗死、急慢性

肾炎及免疫系统疾病者。入选者均签署知情同意书,且本研究经十堰市太和医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 标本采集处理方法 (1)血液标本:清晨空腹状态下采集静脉血 5 mL,放入含分离胶/纤维蛋白酶促凝剂真空管内颠倒混匀,静置 30 min 左右,离心(转速 3 600 r/min,离心时间 15 min)分离血清;对于未能及时检测的标本放于-20℃冰箱内保存。(2)尿液标本:留取中段尿 10 mL 左右,离心(转速 1 500 r/min,离心时间 10 min)取上清液,2 h 内完成尿肌酐和尿清蛋白检测,计算 UACR。

1.2.2 标本检测方法 采用罗氏 Cobas C700 型全自动生化分析仪检测 Sur、Scr、CysC、C1q 及 NGAL 水平,其中 C1q、CysC 及 NGAL 检测采用免疫透射比浊法,Scr 检测采用尿素酶-谷氨酸脱氢酶法,Scr 检测采用肌氨酸氧化酶法;采用百普赛斯 A30 型全自动特定蛋白分析仪检测尿肌酐和尿清蛋白水平,分别采用肌氨酸氧化酶法和免疫透射比浊法。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析处理,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验;联合诊断采用二元 Logistic 回归分析,通过 MedCalc14.2.2 软件描绘受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算 ROC 曲线下面积(AUC),AUC 比较采用 Delong 检验;检验水准为 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象一般资料和实验室指标水平比较 见表 1。健康对照组 150 例,男 60 例(40.00%),单纯糖尿病组 50 例,男 24 例(48.00%),早期糖尿病肾病患者 65 例,男 40 例(61.54%)。早期糖尿病肾病组男性比例、年龄、Sur 水平、Scr 水平、CysC 水平、

UACR 水平、C1q 水平及 NGAL 水平均明显高于单纯糖尿病组和健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);早期糖尿病肾病组 eGFR 明显低于单纯糖尿病组和健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 3 组研究对象一般资料和实验室指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	血糖(mmol/L)	Sur(mmol/L)	SCr(μ mol/L)	CysC(mg/L)
健康对照组	150	47.20 $\pm$ 5.75	5.27 $\pm$ 0.60	5.09 $\pm$ 0.87	59.90 $\pm$ 4.38	0.73 $\pm$ 0.18
单纯糖尿病组	50	54.21 $\pm$ 6.40 [*]	8.76 $\pm$ 0.82 [*]	5.44 $\pm$ 0.94	54.41 $\pm$ 2.95 [*]	0.80 $\pm$ 0.21
早期糖尿病肾病组	65	63.30 $\pm$ 8.80 ^{*△}	9.38 $\pm$ 0.91 [*]	6.51 $\pm$ 1.20 ^{*△}	72.04 $\pm$ 6.99 ^{*△}	1.26 $\pm$ 0.30 ^{*△}

组别	<i>n</i>	eGFR[mL/(min·1.73m ²)]	UACR	C1q(mg/L)	NGAL(μ g/L)
健康对照组	150	110.61 $\pm$ 13.04	9.49 $\pm$ 3.22	160.45 $\pm$ 16.87	101.41 $\pm$ 13.60
单纯糖尿病组	50	105.94 $\pm$ 12.10	11.70 $\pm$ 3.03	176.20 $\pm$ 19.33 [*]	115.95 $\pm$ 16.79 [*]
早期糖尿病肾病组	65	77.92 $\pm$ 8.14 ^{*△}	56.84 $\pm$ 17.80 ^{*△}	187.08 $\pm$ 23.02 ^{*△}	143.04 $\pm$ 20.99 ^{*△}

注:与健康对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与单纯糖尿病组比较,[△] $P < 0.05$ 。

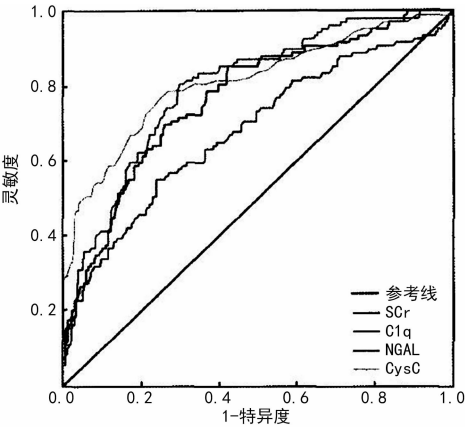


图 1 相关指标单项检测的 ROC 曲线

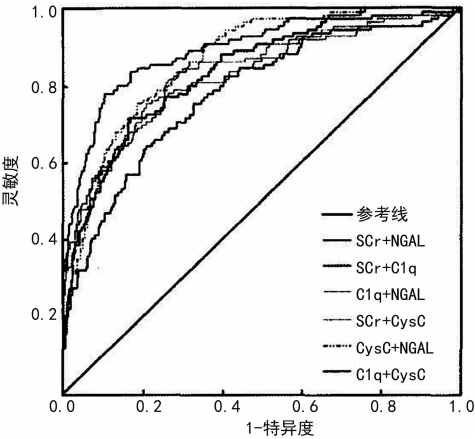


图 2 相关指标 2 项联合检测的 ROC 曲线

2.2 SCr、Sur、CysC、NGAL 及 C1q 单项及联合检测应用于早期糖尿病肾病诊断的效能比较 见表 2。相关指标单项检测时,CysC 诊断效能最高, Sur 最低, CysC 诊断效能均明显高于 C1q、NGAL、SCr 及 Sur, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 诊断临界值取约登指数最大处相对应的实验室检测指标。相关指标 2 项联合检测时, C1q + CysC 诊断效能最高, SCr + NGAL 最低, C1q + CysC 诊断效能明显高于其他组合, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 而 CysC +

NGAL、SCr + C1q 及 C1q + NGAL 均明显高于 SCr + NGAL、SCr + CysC, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。相关指标 3 项联合检测时, C1q + CysC + NGAL 诊断效能最高, SCr + NGAL + CysC 最低; C1q + CysC + NGAL、C1q + CysC + SCr 及 C1q + SCr + NGAL 诊断效能明显高于 SCr + NGAL + CysC, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。C1q + NGAL + CysC + SCr 4 项联合检测较其他组合诊断效能最高, 但 C1q + NGAL + CysC + SCr、C1q + CysC + NGAL、SCr + C1q + CysC 及 CysC + C1q 诊断效能组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 且 CysC + C1q 诊断特异度较 C1q + NGAL + CysC + SCr 更高。见图 1~4。

表 2 SCr、Sur、CysC、NGAL 及 C1q 单项及联合检测应用于早期糖尿病肾病诊断的效能比较

指标	AUC	临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
Sur(mmol/L)	0.642	5.43	64.32	62.39	0.263
SCr(μ mol/L)	0.730	69.85	57.48	79.81	0.375
NGAL(μ g/L)	0.756	113.71	81.42	59.96	0.418
C1q(mg/L)	0.734	172.65	82.36	54.67	0.365
CysC(mg/L)	0.851	0.94	71.34	84.09	0.558
SCr + NGAL	0.793	—	65.94	81.07	0.473
SCr + C1q	0.844	—	76.72	80.33	0.576
SCr + CysC	0.819	—	65.14	87.38	0.533
CysC + NGAL	0.864	—	81.42	77.68	0.582
C1q + NGAL	0.805	—	87.63	59.67	0.475
C1q + CysC	0.897	—	79.14	86.55	0.652
SCr + NGAL + CysC	0.849	—	75.23	83.38	0.589
C1q + SCr + NGAL	0.866	—	86.02	73.84	0.596
C1q + SCr + CysC	0.895	—	77.54	88.31	0.653
C1q + NGAL + CysC	0.914	—	82.96	85.84	0.689
C1q + NGAL + CysC + SCr	0.914	—	80.63	85.54	0.667

注:—表示无数据。

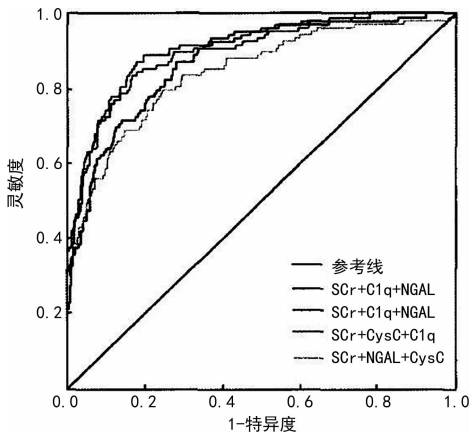


图 3 相关指标 3 项联合检测的 ROC 曲线

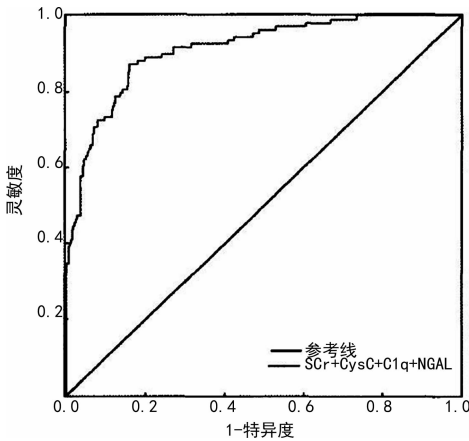


图 4 相关指标 4 项联合检测的 ROC 曲线

3 讨 论

国际糖尿病联盟研究显示,目前世界范围内糖尿病患者人数接近 4.3 亿,而在 2050 年将达 6.5 亿^[6];我国成年人群糖尿病患病率接近 11%,已成为影响中老年人生活质量的主要慢性疾病之一。糖尿病肾病是糖尿病患者常见的微血管并发症之一,目前国内外指南认为,早期诊断及干预是改善糖尿病肾病患者病情进展及提高生存质量的关键^[7],而这需要寻找更灵敏、特异的实验室生物学标志物检测方案,以准确诊断早期糖尿病肾病。

UACR 是糖尿病肾病早期诊断灵敏的生物学标志物之一,但患者肾脏结构损伤可能发生于蛋白尿之前,故其往往无法实现最早期诊断,且特异性相对较差^[8]。近年来,多种肾损伤标志物相继应用于临床诊断中,其中 CysC 已被 KDIGO 指南推荐,而 C1q 和 NGAL 的价值亦获得医学界的认可^[9-10],但以上指标单项及联合检测应用于早期糖尿病肾病的辅助诊断价值如何仍无明确定论。

C1q 是与人体免疫系统功能及免疫相关疾病密切相关的一种补体成分,但最新研究证实其在多种肾病辅助诊断及治疗监测方面具有临床应用价值^[11];1 项免疫组化试验研究提示,糖尿病患者胰腺组织内存在 C1q 大量沉积,间接说明血清 C1q 水平异常可能与

2 型糖尿病病情发生和发展相关^[12]。NGAL 属于小分子分泌性蛋白,其在人体代谢异常组织细胞中呈高表达状态;在肾损伤发生时,血清 NGAL 水平往往迅速上升,灵敏度优于 SCr 和 Sur 等传统肾损伤标志物^[13-14]。CysC 对于肾功能评价不受年龄、性别、体质量及炎症反应等多种因素影响,临床应用亦越来越广泛^[15-17]。

本研究中单纯糖尿病和早期糖尿病肾病患者 CysC、C1q 及 NGAL 水平均明显高于健康体检者,同时早期糖尿病肾病患者又高于单纯糖尿病患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示血清 C1q、NGAL 及 CysC 水平检测可应用于糖尿病肾病的早期诊断;而 ROC 曲线分析提示,相关指标单项检测时,CysC 诊断效能最高,Scr 最低,CysC、C1q 及 NGAL 诊断效能均优于 SCr,但需要注意的是,尽管 SCr 检测的 AUC 较低,但特异度相对较高,故其应用于肾功能评价仍然具有临床应用价值。

考虑到单一实验室生物学标志物诊断效能较差及临床医生检查习惯,本研究分析了 2 项指标联合检测应用于早期糖尿病肾病的诊断效能,C1q+CysC 诊断效能最高,SCr+NGAL 最低,且 C1q+CysC 诊断效能明显高于其他组合,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且特异度较高,由此表明,在采用两种实验室生物学标志物指标联合检测时应优先选择 C1q+CysC。同时作者观察到 CysC+C1q+NGAL 和 CysC+C1q+NGAL+SCr 检测尽管诊断灵敏度更佳,但诊断效能较 CysC+C1q 并未显现出明显优势;同时从检测成本、速度、影响因素及诊断特异度等多方面考虑,临床采用 C1q+CysC 联合检测应用于早期糖尿病肾病诊断可能最佳。

综上所述,C1q、CysC 及 NGAL 应用于早期糖尿病肾病辅助诊断价值优于 SCr、Sur,且 C1q 联合 CysC 检测诊断效能更佳。

参考文献

- [1] RADCLIFFE N J, SEAH J M, CLARKE M, et al. Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression [J]. J Diabetes Investig, 2017, 8(1): 6-18.
- [2] XU Q, WANG N, DUAN S, et al. Serum cystatin c is not superior to serum creatinine for early diagnosis of contrast-induced nephropathy in patients who underwent angiography [J]. J Clin Lab Anal, 2017, 31(5): 1027-1030.
- [3] KETTELER M, BLOCK G A, EVENEPOEL P, et al. Diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2017 clinical practice guideline update [J]. Ann Intern Med, 2018, 168(6): 422-430.

- [4] DAVIS T M E, PETERS K E, LIPSCOMBE R. Apoptosis inhibitor of macrophage and diabetic kidney disease[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 12(7): 11-17.
- [5] CHIKAZAWA M, SHIBATA T, HATASAKI Y, et al. Identification of C1q as a binding protein for advanced glycation end products[J]. *Biochemistry*, 2016, 55(3): 435-446.
- [6] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138(4): 271-281.
- [7] WANG L, GAP P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515-2523.
- [8] BRAGG F, HOLMES M V, IONA A, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China[J]. *JAMA*, 2017, 317(3): 280-289.
- [9] SARAN R, STEFICK D, BRAGG GRESHAM J. The China kidney disease network (CK-NET): "big data-big dreams"[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 69(6): 713-716.
- [10] HIRATA A, KISHIDA K, NAKATSUJI H, et al. High serum C1q-adiponectin/total adiponectin ratio correlates with coronary artery disease in Japanese type 2 diabetics[J]. *Metabolism*, 2013, 62(4): 578-585.
- [11] PARK G Y, YU C H, KIM J S, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential predictor of adverse renal outcomes in immunoglobulin A nephropathy[J]. *Korean Intern Med*, 2015, 30(3): 345-351.
- [12] COCA S G, NADKARNI G N, HUANG Y, et al. Plasma biomarkers and kidney function decline in early and established diabetic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(9): 2786-2793.
- [13] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Obesity management for the Treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2018[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(Suppl 1): S65-S72.
- [14] JUNG M, WARREN B, GRAMS M, et al. Performance of nontraditional hyperglycemia biomarkers by chronic kidney disease status in older adults with diabetes: results from the atherosclerosis risk in communities study[J]. *J Diabetes*, 2018, 10(4): 276-285.
- [15] LOOKER H C, MAUER M, NELSON R G. Role of kidney biopsies for biomarker discovery in diabetic kidney disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2018, 25(2): 192-201.
- [16] BUONAFINE M, MARTINEZ-MARTINEZ E, AMADOR C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin from immune cells is mandatory for aldosterone induced cardiac remodeling and inflammation[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 115(1): 32-38.
- [17] THAKUR V, CHATTOPADHYAY M. Early urinary markers for diabetic and other kidney diseases[J]. *Curr Drug Targ*, 2018, 19(7): 825-831.

(收稿日期: 2019-04-11 修回日期: 2019-08-02)

(上接第 177 页)

- B 型钠尿肽水平对急性心血管病的诊断价值[J]. *心血管康复医学杂志*, 2018, 27(2): 132-135.
- [5] 赵连友. 重视心血管疾病新危险因素高同型半胱氨酸血症的防治[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(4): 273-275.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2011, 3(5): 42-49.
- [7] 黎磊石, 刘志红. 中国肾脏病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2008: 843-844.
- [8] 董虹, 谢芳, 谢良才, 等. CysC、 β_2 -MG、U-mALB 检测在糖尿病早期肾损伤诊断中的应用[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(8): 1079-1081.
- [9] 李洪. 早期糖尿病肾损伤患者 Hcy、HbA1c 和 U-mALB 的检测价值[J]. *河北医药*, 2018, 40(1): 1842-1844.
- [10] 薛晓玉, 何江. 血清 Cys-C、Hcy 及 U-mALB 联合检测在高血压肾病患者早期诊断中的应用价值[J]. *西北国防医学杂志*, 2018, 39(9): 43-47.
- [11] 刘卫华, 洪富源, 吴家斌, 等. 高血压肾病患者尿 NGAL 与微炎症的关系[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2018, 38(1): 129-132.
- [12] 黄炎, 黄伟, 章爽, 等. 血清 NGAL、hs-CRP、CysC 和 U-mALB 对糖尿病肾病早期诊断价值的初步探讨[J]. *实用预防医学*, 2017, 24(10): 1168-1171.
- [13] 何流, 陈世银, 陈志富, 等. 血清胱抑素 C 及其估算肾小球滤过率在亚临床肝肾综合征诊断中的应用[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(34): 6742-6745.
- [14] 迟新栋, 马丽, 何佳, 等. 同型半胱氨酸(Hcy)与血清胱抑素 C(CysC)及尿微量清蛋白(U-mALB)联合检测对高血压早期肾损伤的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(6): 939-941.
- [15] 王雁, 朱利月, 任爱华. 运动高血压患者的动脉弹性和尿微量白蛋白/肌酐值的分析[J]. *中华全科医学*, 2015, 13(8): 1241-1243.

(收稿日期: 2019-06-20 修回日期: 2019-10-21)