

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 18. 002

肾损伤早期指标对 2 型糖尿病周围神经病变的预测价值分析*

蒲成坤,傅长虹[△],刘利娟,冯雪芹

四川省德阳第五医院检验科,四川德阳 618000

摘要:目的 分析肾损伤早期指标对 2 型糖尿病(T2DM)周围神经病变(DPN)的预测价值。方法 收集 2020 年 1 月至 2021 年 11 月在该院内分泌科常规住院的 T2DM 患者($n=396$)作为研究对象,按照神经系统体征和肌电图检测结果将其分为 DPN 组($n=115$)和非 DPN 组($n=281$)。比较两组临床特征和肾损伤指标水平,使用 Logistic 回归分析统计 T2DM 患者发生 DPN 的危险因素,使用 ROC 曲线分析肾损伤指标对 DPN 的预测价值。结果 非 DPN 组与 DPN 组尿酸、尿素、血清肌酐、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、估算肾小球滤过率(eGFR)以及尿清蛋白/肌酐比值(UACR)、NAG/Cr 差异均有统计学意义($P<0.001$)。同时,DPN 发病率随着 CKD 的加重而逐渐升高($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示年龄 ≥ 65 岁、糖尿病病程 ≥ 6 年、 β_2 -MG ≥ 0.10 mg/L、UACR ≥ 25 mg/g、NAG/Cr ≥ 1.15 U/mmol 是 T2DM 患者并发 DPN 的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示 β_2 -MG、UACR、NAG/Cr 预测 DPN 的 ROC 曲线下面积分别为 0.694(95%CI:0.623~0.764, $P<0.001$)、0.748(95%CI:0.682~0.815, $P<0.001$)、0.844(95%CI:0.801~0.888, $P<0.001$)。结论 尿液标本肾损伤早期指标的检测可用于早期预测 DPN,其中 NAG/Cr 对 DPN 的临床预测价值较高。

关键词:肾损伤指标; 尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶; 糖尿病周围神经病变
中图法分类号:R446.12 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)18-2454-05

Analysis of the predictive value of early indicators of kidney injury in type 2 diabetic peripheral neuropathy*

PU Chengkun, FU Changhong[△], LIU Lijuan, FENG Xueqin

Department of Clinical Laboratory, Deyang Fifth Hospital, Deyang, Sichuan 618000, China

Abstract: Objective To analyze the predictive value of early indicators of renal injury in type 2 diabetes mellitus (T2DM) peripheral neuropathy (DPN). **Methods** The patients with T2DM ($n=396$) routinely hospitalized in the department of endocrinology in this hospital from January 2020 to November 2021 were collected as the research subjects and divided into the DPN group ($n=115$) and non-DPN group ($n=281$) according to the neural system signs and electromyography test results. The clinical characteristics and levels of renal injury indicators were compared between the two groups, the Logistic analysis was used to statistically analyze the DPN related factors in the T2DM patients and the ROC curve was used to analyze the predictive value of renal injury indicators to DPN. **Results** The uric acid, urea, serum creatinine, neutrophil gelatinase related lipid carrier protein (NGAL), urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), β_2 -macroglobulin (β_2 -MG), estimated glomerular filtration rate (eGFR), urinary albumin/creatinine ratio (UACR) and NAG/Cr ratio had statistical differences between non-DPN group and DPN group ($P<0.05$). At the same time, the incidence rate of DPN gradually increased with the aggravation of CKD ($P<0.05$). The Logistic regression analysis showed that the age ≥ 65 years old, course of diabetes ≥ 6 years, β_2 -MG ≥ 0.10 mg/L, UACR ≥ 25 mg/g and NAG/Cr ≥ 1.15 U/mmol were the independent risk factors of complicating DPN in the patients with T2DM ($P<0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the areas under the curve (AUC) of β_2 -MG, UACR and NAG/Cr for predicting DPN were 0.694 (95%CI:0.623-0.764, $P<0.001$), 0.748 (95%CI:0.682-0.815, $P<0.001$) and 0.844 (95%CI:0.801-0.888, $P<0.001$) respectively. **Conclusion** The urinary early indicators detection of renal injury can be used to early predict DPN, in which NAG/Cr has a higher clinical predictive value on DPN.

* 基金项目:国家重点研发计划“国家质量基础的共性技术研究与应用”重点专项子课题(2019YFF0216502)。
作者简介:蒲成坤,男,主任技师,主要从事生化检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:623733752@qq.com。

Key words: kidney injury indicators; urinary N-Acetyl- β -D-glucosaminidase; diabetes peripheral neuropathy

2 型糖尿病(T2DM)是一种常见的慢性全身代谢性疾病,发病率呈逐年上升趋势^[1]。T2DM 引起的各种慢性并发症显著增加了患者的致残率和病死率^[2]。因此,T2DM 慢性并发症的早期诊断和治疗显得尤为重要。糖尿病周围神经病变(DPN)是 T2DM 的微血管并发症之一,临床表现多样。T2DM 病程 10 年后,DPN 发病率将高达 50%^[3]。目前,DPN 的诊断综合依赖临床病史、症状、体征和神经传导检测。然而,50%以上的 DPN 患者在早期可能没有症状,常常会导致延迟诊断从而造成某些严重情况,如无痛性足部溃疡等^[4]。糖尿病肾病(DN)是 T2DM 的另一种常见微血管并发症,发生在 20%~40%的 T2DM 患者中,主要是由糖尿病引发的慢性肾病(CKD),诊断基于蛋白尿和(或)估算肾小球滤过率(eGFR)的降低。众所周知,周围神经病变不仅是 T2DM 的并发症,而且也发生在 CKD 中(与糖尿病无关)。在 CKD 中,周围神经病变影响大约 70%的透析前患者^[5]。糖尿病和 CKD 的双重损伤会导致患者更快地发生神经损伤^[6]。

基于周围神经病变与肾脏疾病之间的密切联系,本研究拟探讨肾损伤指标是否可用于早期预测 DPN。先前的一项研究报道尿清蛋白/肌酐比值(UACR)升高和肾小球损伤指标 eGFR 降低可能是 DPN 的预测因素^[7]。近年来,尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶/肌酐比值(NAG/Cr)和尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)等肾小管损伤指标在肾脏早期预测中也发挥了重要作用。然而这些指标对 DPN 的相关影响很少被探讨。因此,本研究旨在分析常规体液检测到的肾损伤指标对 T2DM 患者发生 DPN 的预测效果,为 T2DM 患者早期 DPN 的发现与筛查提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2021 年 11 月在本院内分泌科常规住院的 396 例 T2DM 患者作为研究对象,按照神经系统体征和肌电图检测结果分为非 DPN 组($n=281$)和 DPN 组($n=115$)。所有患者的纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)T2DM 诊断均符合《中国 2 型糖尿病防治指南:2017 年版》诊断标准^[8];(3)无神经营养药物使用史。DPN 组的纳入标准除满足以上标准外,还需要满足欧洲和北美专家委员会提出的 DPN 诊断标准^[9]。排除标准:(1)1 型糖尿病、妊娠期糖尿病和其他类型的糖尿病,以及糖尿病酮症酸中毒、高渗性非酮症昏迷;(2)有下丘脑或垂体病史、T2DM 急性并发症、脑梗死病史和其他神经病,包括慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病、单神经病或由维生素 B 缺乏和甲状腺功能障碍引起的神经疾病;

(3)恶性肿瘤、腰椎或颈椎退行性改变,妊娠或哺乳期女性;(4)严重肾脏病史(如急性肾损伤、透析、肾移植)或确诊的肝脏、心脏及其他器官严重受损;(5)尿路感染、急性感染及服用影响尿蛋白的药物;(6)其他药物引起的神经损伤,包括化疗药物。本研究已经获得医院伦理委员会批准(批准号:41297400)。所有受试者自愿参加研究并在入院时签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 收集基本信息 从病历中获取有关患者人口特征、病程、生活方式、病史和药物使用史的信息。记录患者躯体神经病变的症状,包括麻木、灼痛、深度疼痛和步态不稳。患者在静息/休息 15 min 后测量血压。体质量和身高在患者赤脚和穿着轻便衣服的情况下测量。体质量指数(BMI)由体质量(kg)除以身高的平方(m^2)确定。

1.2.2 生化指标检测 所有患者在禁食至少 8 h 后进行抽血。空腹血糖(FPG)、血清肌酐(SCr)、血清尿酸(UA)、尿素、血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均采用奥林巴斯自动生化分析仪 AU-680 进行检测。采用上海惠中医疗科技有限公司生产的 MQ-6000 糖化血红蛋白分析仪及配套试剂盒检测糖化血红蛋白 A1c(HbA1c,高效液相色谱法)。

1.2.3 尿液分析 收集所有患者第 1 次排空的晨尿标本并以 2 500 r/min 离心 10 min,然后将尿液等分试样储存在 -70°C 冰箱中待检测。采用日本东芝 TBA-2000FR 生化分析仪检测尿清蛋白(免疫比浊法)。检测尿肌酐(酶法)、尿 NAG(速率法)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL,比色法)和尿 β_2 -MG(免疫比浊法)。

1.2.4 指标的计算 计算 UACR 和 NAG/Cr。使用慢性肾脏病流行病学合作(CKD-EPI)方程计算 eGFR^[10]。CKD 的分期根据 eGFR 分为 G1、G2、G3a、G3b、G4 期,即 eGFR 的范围分别为 ≥ 90 、 $60 \sim < 90$ 、 $45 \sim < 60$ 、 $30 \sim < 45$ 、 $15 \sim < 30$ mL/(min $\cdot$ 1.73 m^2)^[11]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间差异比较采用 Kruskal-Wallis 非参数检验;采用 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 DPN 的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析肾损伤指标对 T2DM 患者发生 DPN 的预测

价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床特征和肾功能指标的比较 与非 DPN 组相比,DPN 组患者的年龄更大,糖尿病病程更长,视网膜病变和糖尿病病足的比例升高,FPG 和 HbA1c 水平升高,差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。同时,DPN 组与非 DPN 组的 UA、尿素、SCr、NGAL、NAG、 β_2 -MG、eGFR 以及 UACR、NAG/Cr 差异均有统计学意义 ($P<0.001$)。见表 1。

2.2 T2DM 患者中不同分期的 CKD 患病率比较

396 例 T2DM 患者中处于 CKD 的 G1、G2、G3a、G3b、G4 期的数量(比例)分别为 108 例(27.27%)、58 例(14.65%)、19 例(4.80%)、10 例(2.53%)和 3 例(0.76%)。如表 2 所示,DPN 组和非 DPN 组患者中 G1、G2、G3a、G3b、G4 期的 CKD 患病率分别比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。G1、G2、G3a、G3b、G4 期 CKD 患者中 DPN 的发病率分别为 16.67%、36.21%、55.00%、70.00%、75.00%,DPN 发病率随着 CKD 的加重而逐渐升高 ($P<0.05$)。

表 1 非 DPN 组和 DPN 组的临床特征和肾功能指标的比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25}\sim P_{75})$]

项目	非 DPN 组($n=281$)	DPN 组($n=115$)	t 或 χ^2 或 H	P
年龄(岁)	57.11 $\pm$ 11.56	65.38 $\pm$ 10.34	6.658	<0.001
男	145(51.60)	71(61.74)	3.383	0.066
BMI(kg/m ²)	24.82 $\pm$ 4.01	25.12 $\pm$ 4.56	0.649	0.517
饮酒	35(12.46)	19(16.52)	1.369	0.168
吸烟	68(24.20)	42(36.52)	1.408	0.159
糖尿病病程(年)	4.12(0.75~10.57)	8.12(0.95~13.64)	5.129	<0.001
视网膜病变	24(8.54)	39(33.91)	39.271	<0.001
糖尿病病足	2(0.71)	9(7.83)	15.291	<0.001
收缩压(mm Hg)	132.75 $\pm$ 14.38	135.16 $\pm$ 17.59	1.416	0.157
舒张压(mm Hg)	79.27 $\pm$ 9.31	80.58 $\pm$ 11.84	1.711	0.242
FPG(μ mol/L)	7.98 $\pm$ 2.58	9.01 $\pm$ 2.97	4.050	<0.001
HbA1c(%)	8.85 $\pm$ 2.55	9.62 $\pm$ 2.61	2.709	0.007
TC(μ mol/L)	4.75 $\pm$ 1.31	4.79 $\pm$ 1.20	0.282	0.777
TG(μ mol/L)	2.09 $\pm$ 0.60	2.13 $\pm$ 0.64	0.315	0.612
HDL-C(μ mol/L)	1.18 $\pm$ 0.25	1.15 $\pm$ 0.30	0.296	0.658
LDL-C(μ mol/L)	2.67 $\pm$ 0.98	2.82 $\pm$ 0.22	0.410	0.513
UA(μ mol/L)	308.56 $\pm$ 100.52	346.60 $\pm$ 122.48	22.150	<0.001
尿素(μ mol/L)	5.50 $\pm$ 1.68	6.98 $\pm$ 0.89	4.613	<0.001
SCr(μ mol/L)	63.79 $\pm$ 15.06	89.25 $\pm$ 12.57	6.158	<0.001
NGAL(ng/mL)	83.60(51.40~158.70)	115.56(69.62~265.27)	14.625	<0.001
NAG(U/L)	13.50(5.70~17.90)	19.50(8.60~23.90)	19.574	<0.001
β_2 -MG(mg/L)	0.08(0.03~0.25)	0.14(0.05~0.59)	7.513	<0.001
eGFR[mL/(min $\cdot$ 1.73 m ²)]	104.66(88.12~124.75)	89.61(65.41~108.42)	5.612	<0.001
UACR(mg/g)	15.18(8.35~32.70)	26.65(12.11~122.45)	8.624	<0.001
NAG/Cr(U/mmol)	0.83(0.54~1.41)	1.17(0.71~1.82)	7.617	<0.001

表 2 T2DM 患者中不同 CKD 分期的患病率比较(%)

组别	n	G1 期	G2 期	G3a 期	G3b 期	G4 期	无 CKD
非 DPN 组	281	32.03	13.17	3.20	1.07	0.36	50.17
DPN 组	115	15.65	18.26	9.57	6.09	2.61	47.82
χ^2		6.632	8.531	7.037	7.854	4.997	8.353
P		0.024	0.006	0.020	0.013	0.040	0.008

2.3 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 DPN 的危险因素 如表 3 所示,年龄 ≥ 65 岁、糖尿病病程 ≥ 6 年、 β_2 -MG ≥ 0.10 mg/L、UACR ≥ 25 mg/g、NAG/Cr ≥ 1.15 U/mmol 是 T2DM 患者发生 DPN 的独立危险因素($OR = 1.21、2.58、1.54、1.24、1.75, P < 0.05$)。

表 3 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 DPN 的危险因素			
变量	校正后 OR	OR 的 95%CI	P
年龄 ≥ 65 岁	1.21	1.01~2.59	0.002
糖尿病病程 ≥ 6 年	2.58	1.14~5.14	<0.001
视网膜病变	0.43	0.14~1.56	0.429
糖尿病病足	2.33	0.87~4.85	0.299
FPG ≥ 7.0 μ mol/L	2.64	0.58~2.93	0.417
HbA1c $\geq 6.5\%$	1.52	0.47~3.76	0.587
尿酸 ≥ 320 μ mol/L	1.23	0.74~2.52	0.251
尿素 ≥ 6.0 μ mol/L	2.13	0.68~2.67	0.246

续表 3 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 DPN 的危险因素			
变量	校正后 OR	OR 的 95%CI	P
血清肌酐 ≥ 75 μ mol/L	1.82	0.75~2.46	0.086
NGAL ≥ 110 ng/mL	1.24	0.74~1.76	0.212
NAG ≥ 15 U/L	1.70	0.56~4.11	0.562
β_2 -MG ≥ 0.10 mg/L	1.54	1.05~2.15	<0.001
eGFR ≤ 90 mL/(min $\cdot 1.73$ m ²)	1.25	0.85~2.14	0.516
UACR ≥ 25 mg/g	1.24	1.04~1.59	<0.001
NAG/Cr ≥ 1.15 U/mmol	1.75	1.14~3.75	<0.001

2.4 肾损伤指标对 T2DM 患者发生 DPN 的预测价值分析 β_2 -MG、UACR、NAG/Cr 预测 T2DM 患者发生 DPN 的曲线下面积(AUC)分别为 0.694(95% CI:0.623~0.764, $P < 0.001$)、0.748(95% CI:0.682~0.815, $P < 0.001$)、0.844(95% CI:0.801~0.888, $P < 0.001$)。见表 4。

表 4 肾损伤指标对 T2DM 患者发生 DPN 的预测价值分析							
指标	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性似然比	P
β_2 -MG	0.694	0.623~0.764	0.25 mg/L	49.02	89.32	2.424	<0.001
UACR	0.748	0.682~0.815	38.69 mg/g	54.90	91.46	3.819	<0.001
NAG/Cr	0.844	0.801~0.888	1.43 U/mmol	78.43	73.67	2.978	<0.001

3 讨 论

在本研究中,与非 DPN 组相比,DPN 组患者的年龄更大,糖尿病病程更长,视网膜病变和糖尿病病足的比例升高,FPG 和 HbA1c 水平升高,差异均有统计学意义($P < 0.01$),这与之前的研究结果一致^[12]。以上结果提示,进行 DPN 筛查时,临床医生应更多关注糖尿病病程较长的老年患者。良好的血糖控制对于 DPN 的预防和控制至关重要,这已得到先前研究的支持^[13]。除上述传统因素外,本研究主要观察与肾功能相关的多个指标,如 UA、尿素、NAG、 β_2 -MG、eGFR 以及 UACR、NAG/Cr 在 DPN 组与非 DPN 组间差异也均有统计学意义($P < 0.001$)。其中用于反映肾小球功能的 UACR 和 eGFR,通常用于定义 CKD 的分期。本研究结果表明,随着糖尿病患者肾脏疾病程度的加重,DPN 的患病率逐渐增加。特别是在 G3~G4 期中,DPN 的患病率高达 55.00%~75.00%。一些研究认为,与单纯患有糖尿病或 CKD 的患者相比,同时患有糖尿病和 CKD 的患者可能出现更严重的神经损伤^[14]。一方面,糖尿病引起的胰岛素抵抗可能导致周围神经无法对胰岛素的营养支持作出反应;另一方面,CKD 引起的轴突功能障碍在 DPN 的发展中发挥了关键作用^[15]。在肾病早期(G3 期),内皮功能障碍等微血管疾病与多发性神经病的

发展有关^[15-16];肾病晚期(G4、G5 期)与多发性神经病的相关性更强,包括尿毒症毒素作用、对轴突 Na⁺-K⁺泵活性的抑制作用引起的异常膜兴奋性、Na⁺活性增加、内皮损伤、氧化应激、神经激素异常和炎症等^[15-16]。

以前的研究大多只评估了肾小球损伤指标与 DPN 之间的关系,可能是因为它们肾脏疾病分期的标志物。实际上,肾小管损伤也是 DN 发展的重要组成部分。首先,有研究表明肾小管功能障碍可能先于 DN 的肾小球损伤^[17]。其次,当 SCr 没有明显变化时,肾小管损伤的生物标志物可以提供关键信息,肾小管损伤的生物标志物在预测 CKD 的发展方面具有很大的潜力^[17-18]。NAG 和 β_2 -MG 是肾小管功能的典型生物标志物。NAG 是一种溶酶体刷状边缘酶,位于肾小管上皮细胞的微绒毛中。由于其相对较高的分子量,NAG 不能通过肾小球过滤,仅在肾小管损伤后释放到尿液中。 β_2 -MG 是一种低分子量蛋白质,经肾小球过滤后几乎完全被近端小管细胞重吸收和分解代谢。在本研究中,结果显示糖尿病病程、 β_2 -MG、UACR、NAG/Cr 均与 DPN 有关,糖尿病病程 ≥ 6 年、 β_2 -MG ≥ 0.10 mg/L、UACR ≥ 25 mg/g、NAG/Cr ≥ 1.15 U/mmol 是 DPN 的独立危险因素。经过 ROC 曲线分析发现 NAG/Cr 是预测 DPN 价值最高

的指标($AUC=0.844, 95\%CI:0.801\sim0.888, P<0.001$)。NAG/Cr 的变化可能出现得更早,并且在预测 DPN 中比其他指标更敏感,这与肾小管损伤可能先于 DN 肾小球损伤的观点相似^[17]。有研究指出尿 NAG 是 DPN 和心血管自主神经病变的独立标志物,尿 NAG 排泄与 NF- κ B 活化有关,而 NF- κ B 是炎症和免疫中的关键转录因子,可通过多种机制促进炎症的发展,包括自身反应性 B 细胞的异常存活、自身免疫抗体的产生、异常趋化因子和炎症细胞的募集等^[18-19]。同时,炎症与 DPN 的发展密切相关。因此,本研究推测尿液 NAG 排泄触发 NF- κ B 激活,从而进一步促进炎症并影响 DPN 的发展。

综上所述,本研究评估了部分肾损伤指标在早期筛查 DPN 中的作用,结果发现可以通过检测尿液中肾损伤指标来筛查和预测潜在的没有阳性症状的 DPN。

参考文献

[1] 安金,任艳艳,李小旋,等. 2 型糖尿病致认知功能障碍的治疗[J]. 脑与神经疾病杂志,2018,26(9):4.

[2] 杨昕,刘志民. 氧化应激和炎性反应与初诊 2 型糖尿病合并周围神经病变的关系[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(4):346-349.

[3] 杨秀颖,张莉,陈熙,等. 2 型糖尿病周围神经病变机制研究进展[J]. 中国药理学通报,2016,32(5):598-602.

[4] JAVED S, HAYAT T, MENON L, et al. Diabetic peripheral neuropathy in people with type 2 diabetes: too little too late[J]. Diabet Med, 2020, 37(4):573-579.

[5] MAYEDA L, KATZ R, AHMAD I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8(1):e000991.

[6] LAI Y R, CHENG B C, HUANG C C, et al. Correlation between kidney and peripheral nerve functions in type 2 diabetes[J]. QJM, 2020, 113(3):173-180.

[7] TUTTLE K R, MCGILL J B, BASTYR E J, et al. Effect of ruboxistaurin on albuminuria and estimated GFR in people with diabetic peripheral neuropathy: results from a randomized trial[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 65(4):634-636.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南: 2017 年版[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):53.

[9] TESFAYE S, BOULTON A J, DYCK P J, et al. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments[J]. Diabetes Care, 2010, 33(10):2285-2293.

[10] 顾乡,方向华. 三种 GFR 计算公式在中老年人群中中心血管事件预测价值的比较[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(11):5.

[11] 马媛媛,穆红光,王晓寅,等. 尿生化指标在慢性肾病分期中的诊断价值[J]. 河北医药, 2020, 42(14):4.

[12] LIU X, XU Y, AN M, et al. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2019, 14(2):e0212574.

[13] 王黎,梁娉娉,张凤,等. 社区 2 型糖尿病患者血糖自我管理水平调查及并发糖尿病周围神经病变的影响因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(19):5.

[14] ISSAR T, ARNOLD R, KWAI N C, et al. Relative contributions of diabetes and chronic kidney disease to neuropathy development in diabetic nephropathy patients[J]. Clin Neurophysiol, 2019, 130(11):2088-2095.

[15] KALANTAR-ZADEH K, JAFAR T H, NITSCH D, et al. Chronic kidney disease[J]. Lancet, 2021, 398(10302):786-802.

[16] RICCIARDI C A, GNUDI L. Kidney disease in diabetes: from mechanisms to clinical presentation and treatment strategies[J]. Metabolism, 2021, 124(2):154890.

[17] NAVANEETHAN S D, ZOUNGAS S, CARAMORI M L, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: synopsis of the 2020 KDIGO clinical practice guideline [J]. Ann Intern Med, 2021, 174(3):385-394.

[18] 王垚,刘翠兰,杨明. 尿 N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶在 IgA 肾病肾小管间质损伤中的评估价值[J]. 国际泌尿系统杂志, 2020, 40(1):4.

[19] SELVARAJAH D, KAR D, KHUNTI K, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention[J]. Lancet Diabetes End, 2019, 7(12):938-948.

(收稿日期:2022-01-17 修回日期:2022-07-21)