

• 临床医学 •

文章编号: 1002 - 0217(2019) 04 - 0343 - 05

尿糖敏感的尿蛋白指数用于糖尿病肾病易感性预测的相关分析

高家林^{1a 2a} 朱玉^{2b} 张魏^{1b} 鲁雅群^{1a} 胡永慧^{1a} 曹雪华^{1a} 李勤^{1a} 何俊俊^{1a} 王李卓^{2a 2c}

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 a. 内分泌科 b. 微机中心 安徽 芜湖 241001; 2. 皖南医学院 a. 活性生物大分子研究安徽省重点实验室; b. 公共卫生学院; c. 生物化学与分子生物学教研室 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的: 初步建立和定义尿蛋白发生敏感指数(尿蛋白/尿糖-糖肾指数)方法,并探讨其用于预测糖尿病肾病(DKD)发病的有效性。方法: 筛选近3年本院至少2次以上住院糖尿病患者(前后间隔不少于3个月)期间段内第一次住院尿糖阳性患者,并根据尿蛋白是否阳性分为尿蛋白阳性合并尿糖阳性($U^{P+/G+}$)组和尿蛋白阴性合并尿糖阳性($U^{P-/G+}$)组,通过相关性分析、分层分析、分组分析等回顾性分析,评估糖肾指数用于DKD早期预测的可行性。结果: 一般资料分析表明, $U^{P+/G+}$ 组尿糖低于 $U^{P-/G+}$ 组($P < 0.05$),而糖肾指数、尿酸、肌酐、尿素氮、血压、病程、体质量等指标高于 $U^{P-/G+}$ 组($P < 0.05$ 或 0.01),其余HbA1c、空腹血糖、年龄等指标差异无统计学意义。基于尿糖敏感(尿蛋白阳性)的 $U^{P+/G+}$ 组患者后期住院尿蛋白阳性率高于 $U^{P-/G+}$ 组($P < 0.01$),对糖肾指数进行高低分层后分析表明,随着糖肾指数及分层的危险程度增加,后期尿蛋白出现阳性的比率也随之增高,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。对尿蛋白发生的相关因素及尿糖相关性分层分析表明,除病程、血压、体质量外($P < 0.01$),尿糖也是尿蛋白发生的密切相关因素(分层条件相关),对尿糖的相关性按糖肾指数进行分层分析发现,糖肾指数在 $0.1 \sim 1$ 之间时(中度~高度),尿蛋白与尿糖的发生高度相关(具有尿糖敏感性),有统计学意义($P < 0.01$),而在低度及极高度分层时,尿蛋白与尿糖不具有明显相关性($P > 0.05$)。结论: DKD患者尿蛋白的发生具有尿糖敏感性,与尿糖存在着条件(临床易感)相关性,基于尿糖敏感性的尿蛋白发生敏感指数(糖肾指数)可作为DKD的易感预测指数,指导临床DKD的防治。

【关键词】尿蛋白; 尿糖敏感性; 糖肾指数; 糖尿病肾病; 预测; 发病易感性**【中图分类号】**R 587.2; R 329.26 **【文献标识码】**A**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2019.04.012

Correlation analysis of urine protein sensitivity based on urinary glucose-sensitivity in predicting clinical susceptibility to diabetic kidney disease

GAO Jialin ZHU Yu ZHANG Wei LU Yaqun HU Yonghui CAO Xuehua LI Qin HE Junjun WANG Lizhuo

Department of Endocrinology and Genetic Metabolism, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To initially establish and define the method of urinary protein sensitivity index(urine protein/urine glucose ,diabetic nephropathy index) and to observe the outcomes of the index in predicting occurrence of diabetic kidney disease(DKD) . **Methods:** DKD patients with positive urine glucose in the first admission were screened in those admitted to our hospital at least two times in the past three years(time interval no less than 3 months) . Then the patients were divided into group of positive urine protein plus urine glucose positive($U^{P+/G+}$) and negative urine protein plus urine glucose positive($U^{P-/G+}$) according to the presence or absence of proteinuria. Retrospective studies ,including correlation analysis ,stratified analysis and grouping analysis ,were conducted to evaluate the feasibility of the diabetic nephropathy index for early prediction of DKD. **Results:** General data analysis showed that urine glucose was significantly lower ,yet the diabetic nephropathy index ,uric acid ,serum creatinine ,urea nitrogen ,blood pressure ,weight and course of diseases were significantly higher in the $U^{P+/G+}$ group than in $U^{P-/G+}$ group(both $P < 0.05$ or $P < 0.01$) . Other indicators such as HbA1c ,fasting blood glucose and age remained insignificant between groups. $U^{P+/G+}$ patients had higher positive rate of urine protein than those of $U^{P-/G+}$ group in the later period of hospital stay based on urinary glucose-sensitive(urinary protein-positive) index analysis($P < 0.01$) . Stratified analysis of the diabetic nephropa-

基金项目: 国家自然科学基金项目(81800766); 安徽省自然科学基金项目(1708085MH188); 安徽省学术与技术带头人后备人选经费项目(2017H120); 安徽省教育厅优秀拔尖人才项目(2014-181); 弋矶山医院引进人才科研基金项目(YR201612); 安徽省高校优秀青年培育项目(gxyq2018041); 弋矶山医院三新项目(Z1816)

收稿日期: 2019-03-11

作者简介: 高家林(1983-), 男, 副主任医师, 教授, 硕士生导师, 博士。(电话) 18355335266。(电子信箱) gaojialin_xr@126.com;

王李卓, 女, 讲师。(电子信箱) 19277984@qq.com 通信作者。

thy indicators indicated that the percentage of patients with positive proteinuria was increased with added risk of diabetic nephropathy index and stratification in advanced stage with statistical significance ($P < 0.001$) and analysis of the related factors (exclusive of the course of disease, blood pressure and weight) for urine protein and correlation of urine glucose demonstrated that urine glucose was an important risk factor for the occurrence of proteinuria and the correlation was statistically significant ($P < 0.01$). Further stratified analysis of the association of urine glucose with diabetic nephropathy indicators revealed high correlation of urine glucose with urine protein when the diabetic nephropathy index was between 0.1 and 1 (moderate-high) and the correlation was significant ($P < 0.01$). Nevertheless, there was no significant correlation between urine glucose and urine protein at low and very high stratification ($P > 0.05$). **Conclusion:** Urinary glucose sensitivity can occur in urinary protein in DKD patients and is conditionally (clinical susceptibility) related to urine glucose. The urine protein sensitivity index (diabetic nephropathy index) based on urine glucose sensitivity can be used as a susceptibility prediction index for DKD and guidance to the prevention and treatment of DKD in clinic.

【Key words】 urinary protein; urine glucose sensitivity; diabetic nephropathy index; diabetic kidney disease; prediction; susceptibility to disease

糖尿病的发病呈逐年上升趋势^[1],目前我国成人糖尿病患病率约在 11%,保守估计我国糖尿病患者有 1.2 亿,已成为健康的最大威胁之一。糖尿病的危害不仅表现在血糖本身,还表现在其严重而多系统受累的慢性并发症,包括肾病、眼病、足病等^[2]。这其中,糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是危害最大的微血管并发症^[3],早期表现为蛋白尿,中晚期表现为肾功能减退、肾病综合征、高血压等慢性肾脏病表现,最后都发展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD),需透析等替代治疗^[4]。在欧美,DKD 是导致 ESRD 的主要病因^[5],在我国目前已排在第二位,但不久也将取代原发性肾小球疾病病因,成为 ESRD 首要病因^[6]。

DKD 危害巨大,其发生率在成人糖尿病中近 30%^[4],在糖尿病患者一生中,最终将有超过 50% 的患者出现 DKD^[6]。如何有效预防和治疗是解决 DKD 问题的关键。目前,DKD 防治仍是世界难题,临床上 DKD 一旦发病,往往会较快进展,而早期发现及时干预能有效推迟和延缓 DKD 的肾脏病变进展,所以目前焦点集中在早期预测和发现。而目前有关基础研究集中在早期生物标志物的研究^[7-8],仍缺乏临床应用价值。临床上有无简便有效的 DKD 预测方法,DKD 有没有临床易感性,这些问题的探索将有助于我们解决 DKD 的早期防治问题。

长期临床实践中,我们发现,很多糖尿病患者在中早期 DKD 被检出时(出现尿蛋白阳性),往往都会伴有尿糖阳性,尿糖和尿蛋白之间是否有某种关联,这种关联是否提示这部分 DKD 具有临床发病易感性?此外,在很多 DKD 人群中,尿糖越高,尿蛋白也越高,这种尿蛋白与尿糖之间的敏感关系,我们将在此文中定义为糖肾指数(尿蛋白/尿糖比值),而糖肾指数是否对 DKD 的发病易感性具有预测作用?本研究将以部分住院糖尿病患者为观察对象,探讨其在某时间跨度内(至少有 2 次以上住院以形成研究跨度)上述糖肾指数与 DKD 的发病相关性,并探讨其是否具有 DKD 发病预测价值,以期早期

DKD 防治找到有效简明的预测方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象与方法 以 2016 年 1 月~2018 年 12 月期间于我院内分泌科就诊并在该时间跨度内至少 2 次以上(间隔 3 个月以上)住院糖尿病患者,尿检尿糖阳性者(1 个“+”以上)为筛选对象,排除糖尿病诊断前已明确诊断原发性肾小球疾病或其他非糖尿病原因继发肾小球疾病者,排除尿路感染(尿白细胞阳性,1 个“+”及以上)及尿潜血(尿常规 BLD 阳性,1 个“+”及以上)患者,收集住院第 2 日晨检尿常规、血生化、病程(月)、年龄等数据,录入 Excel 表,进行后续回顾性分析。尿蛋白阳性定义为 \pm 以上。

1.2 主要指标的定义 尿糖值定义:需将尿糖定性值($\pm \sim \text{卅}$)按照半定量的线性范围初步转换为数值的定量模式,其对应值分别为 $\pm = 0.5$, $+$ = 1, ++ = 2, +++ = 4, 卅 = 8。尿蛋白值:尿蛋白定性向定量的转化基本同尿糖,“ $\pm \sim \text{卅}$ ”分别对应 0.5~4,上述如为阴性则为 0。糖肾指数的定义:指基于尿糖敏感的尿蛋白发生敏感指数,为尿蛋白值与尿糖值的比值,为了去除某些情况下尿蛋白(分子)/尿糖(为分母)为阴性时,其值转化为 0 后引起的统计学不便,将统一按照 $A + 0.25$, $B + 0.25$ 的惯例,将尿糖值、尿蛋白值统一加一固定的 0.25 常数后(修正值)进行统计学分析,故修正后的糖肾指数应为 $(A + 0.25) / (B + 0.25)$ 。

1.3 糖肾指数的危险分层 根据糖肾指数的高低,按照 $x < 0.1$, $0.1 \leq x < 0.2$, $0.2 \leq x < 0.5$, $0.5 \leq x < 1$, $1 \leq x$, 5 个程度范围将糖肾指数分为低度、中度、中高度、高度、极高度共 5 个危险分层,便于后续分析。

1.4 分组 根据时间段内第一次住院尿蛋白是否阳性,分为尿蛋白阳性合并尿糖阳性($U^{P+}/G+$)组和尿蛋白阴性合并尿糖阳性($U^{P-}/G+$)组。

1.5 统计学方法 统计分析在 SAS 9.4 中完成。定量资料用均数 \pm 标准差表示,两组间均数比较采

用独立样本的 t 检验; 定性变量用构成比或率描述, 不同组间构成比或率的比较用 χ^2 检验; 不同糖肾指数患者后期尿蛋白发生情况分析采用趋势 χ^2 检验; 利用 Spearman 相关分析对尿蛋白的发生相关因素进行分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例筛选情况 按条件筛选, 共入选病例 197 人, 其中时间段内第 1 次住院尿检尿糖阳性尿蛋白阳性组 48 例, 其中时间段内住院 2 次有 27 人, 住院

3 次有 14 人, 住院 4 次有 5 人, 5 次以上 2 人; 而尿糖阳性尿蛋白阴性组共有 149 例, 其中住院 2 次 126 例, 3 次 18 例, 4 次 3 例, 5 次及以上 2 例。

2.2 一般资料情况 结果显示, $U^{P+/G+}$ 组患者尿糖水平低于 $U^{P-/G+}$ 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); $U^{P+/G+}$ 组患者尿蛋白、糖肾指数、BUN、Cr、UA、病程、收缩压、舒张压、体质量均高于 $U^{P-/G+}$ 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者在血糖、HbA1c 和年龄上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组数据背景资料分析比较

指标	分组		t	P
	$U^{P+/G+} (n=48)$	$U^{P-/G+} (n=149)$		
尿蛋白	1.30 ± 0.63	0.31 ± 0.19	17.004	0.000
尿糖	3.18 ± 1.82	3.92 ± 2.24	2.077	0.039
糖肾指数	1.10 ± 1.18	0.36 ± 0.45	6.374	0.000
BUN/mmol/L	7.76 ± 3.02	5.83 ± 1.52	5.850	0.000
Cr/ μ mol/L	110.16 ± 72.97	63.82 ± 16.79	7.216	0.000
UA/ μ mol/L	347.33 ± 85.56	300.58 ± 86.13	3.276	0.001
血糖/mmol/L	12.42 ± 5.28	11.08 ± 4.23	1.792	0.075
HbA1c/%	9.28 ± 2.23	9.93 ± 2.38	1.670	0.096
年龄/岁	54.11 ± 16.72	51.93 ± 15.29	0.839	0.402
病程/月	137.51 ± 93.50	105.33 ± 75.50	2.417	0.017
收缩压/mmHg	139.10 ± 15.23	130.13 ± 15.32	3.533	0.001
舒张压/mmHg	84.83 ± 10.83	79.81 ± 9.32	3.117	0.002
体质量/kg	70.06 ± 16.29	64.81 ± 12.30	2.366	0.019

2.3 两组患者后期尿蛋白出现情况 在 2 次以上住院患者中, 观察 $U^{P+/G+}$ 组和 $U^{P-/G+}$ 组后期出现尿蛋白情况的, 通过统计表明, $U^{P+/G+}$ 组 48 例病人中, 第 2 次或以上住院检查再出现尿蛋白阳性情况的患者为 34 例, 阳性比例为 72.35%, 而在 $U^{P-/G+}$ 组 149 例患者中, 后期(以第 2 次或以上住院任意 1 次即可) 出现尿蛋白阳性人数仅为 19 人, 比例为 12.75%。 $U^{P+/G+}$ 组后期尿蛋白阳性率高于 $U^{P-/G+}$ 组, 差异有统计学意义 ($P = 0.000$)。见表 2。

表 2 两组患者后期尿蛋白阳性出现情况比较

后期尿蛋白	分组		χ^2	P
	$U^{P+/G+}$	$U^{P-/G+}$		
阳性	34	19	62.278	0.000
阴性	14	130		

2.4 不同糖肾指数患者后期尿蛋白发生情况分析 为了进一步分析不同糖肾指数与尿蛋白发生相关性, 我们将 $U^{P+/G+}$ 和 $U^{P-/G+}$ 两组数据合并, 并将糖

肾指数按照 $x < 0.1$ 、 $0.1 \leq x < 0.2$ 、 $0.2 \leq x < 0.5$ 、 $0.5 \leq x < 1$ 、 $1 \leq x$, 分层分析, 5 个分层由低到高, 后期尿蛋白发生率依次为 13.08%、26.09%、40.00%、58.82%、60.00%。结果表明, 随着糖肾指数分层危险增加, 后期尿蛋白出现阳性的概率越高 ($\chi^2_{趋势} = 29.871$, $P = 0.000$)。见表 3。

2.5 尿蛋白发生的相关因素及尿糖相关性分层分析 结果显示, 血尿酸 ($r_s = 0.290$)、肌酐 ($r_s = 0.444$)、病程 ($r_s = 0.223$)、血压 (SBP $r_s = 0.231$; DBP $r_s = 0.160$)、体质量 ($r_s = 0.126$) 与尿蛋白发生呈正相关 ($P < 0.01$), 尿糖在总体上虽不表现出明显相关性 ($P = 0.123$)。见表 4; 但进一步对尿糖的相关性按糖肾指数分层分析发现, 在中度、中高度、高度分层范围(即指数在 0.1~1), 尿糖与尿蛋白的发生呈高度正相关 ($P < 0.01$), 而仅在低度、极高度分层时, 尿糖与尿蛋白无明显相关性 ($P > 0.05$)。见表 5。

表3 不同指数程度患者组后期尿蛋白阳性发生情况

不同糖肾指数分层	数值区间	后期尿蛋白阳性例数	后期尿蛋白阴性例数	总例数	阳性率/%
低度分层	$x < 0.1$	14	93	107	13.08
中度分层	$0.1 \leq x < 0.2$	6	17	23	26.09
中高度分层	$0.2 \leq x < 0.5$	14	21	35	40.00
高度分层	$0.5 \leq x < 1$	10	7	17	58.82
极高度分层	$1 \leq x$	9	6	15	60.00

表4 尿蛋白发生的相关性分析

相关性	指标										
	年龄	UA	Cr	BUN	FPG	HbA1c	病程	SBP	DBP	体质量	尿糖
<i>r</i>	0.103	0.290	0.444	0.213	0.014	0.032	0.223	0.231	0.160	0.126	-0.072
<i>P</i>	0.270	0.000	0.000	0.000	0.777	0.527	0.000	0.000	0.001	0.009	0.123

表5 基于糖肾指数分层的尿蛋白与尿糖相关性分析

相关性	糖肾指数分层				
	低度	中度	中高度	高度	极高度
<i>r</i>	-0.110	0.385	0.333	0.448	-0.048
<i>P</i>	0.089	0.005	0.002	0.002	0.782

3 讨论

DKD 是糖尿病的主要微血管并发症^[2], 严重威胁患者生存预后。由于治疗手段的局限^[6], 对 DKD 的早期预防仍是破解 DKD 有效防控问题的重要手段。有没有一种简便有效的方法和手段, 能够实现临床上 DKD 的早期有效预测, 一直是课题组长期关注的焦点。在长期临床实践中, 课题组发现多数 DKD 患者在早期或确诊 DKD 的尿检过程中, 出现尿蛋白阳性的同时大部分都伴有尿糖阳性, 这提示尿糖阳性在 DKD 中有着某种重要的指示作用。本文中, 我们以近 3 年内 2 次以上住院的糖尿病病人为对象, 分析其普通尿检中尿蛋白、尿糖的相关性, 及其与 DKD 的相关性, 并率先提出基于尿糖敏感的尿蛋白发生敏感指数(糖肾指数)概念, 探讨其在早期 DKD 预测及防治中的潜在价值。

本次回顾性研究经过排除共纳入 197 例尿糖阳性糖尿病患者, 根据时间段内第一次住院尿蛋白是否阳性, 分为 $U^{P+/G+}$ 组和 $U^{P-/G+}$ 组, 对两组一般资料分析表明, 两组在糖化血红蛋白、血糖两项指标上没有统计学差异, 而这两项数据代表血糖水平, 通常被认为是糖尿病微血管并发症的主要诱因^[4]。对于 $U^{P+/G+}$ 组我们基本可以认为其接近于 DKD 组的定义, 而 $U^{P-/G+}$ 组我们也可以粗略地认为其为糖尿病未合并 DKD 组。FPG 和 HbA1c 在两组之间的无统计学差别, 不能说高血糖对 DKD 发生不重要或不相关, 但至少能推演出一个假释, 即 DKD 的发生从某

种程度来说不完全取决于高血糖诱因, 两者之间应该还有临床易感性占很重要因素。两组之间年龄无统计学差异, 病程在 $U^{P+/G+}$ 组表现为更长, 这就可以帮助我们理解, 为什么糖尿病病程越长, DKD 患病率越高这一现象。在肾功能 3 个项目, $U^{P+/G+}$ 组都要高于 $U^{P-/G+}$ 组, 符合国内外其他文献报道, 血压在两组患者中的表现也基本符合国内外报道, 在 $U^{P+/G+}$ 是增高的^[7,9], 这里既有血压控制不佳的因素, 也有原发高血压在先并促进 DKD 发生的因素, 所以在治疗 DKD 过程中就可以理解为何要执行严格的血压干预。

基于糖肾指数的重要价值之一是能实现对 DKD 的发病预测, DKD 的诊断成立要点就是肾脏损伤的持续性, 表现在尿检上就是阶段性的持续性, 即某段时间内两次以上尿检尿蛋白持续阳性, 中华医学会糖尿病分会给这一时间段的定义是 3~6 个月内, 所以本研究所选入组病例要求第 2 次住院间隔时间至少 3 个月以上。为了体现预测效果, 根据时间段内第 1 次住院时尿检结果我们分为 $U^{P+/G+}$ 组和 $U^{P-/G+}$ 组, 并观察两组患者在跨度第 2 次及以后的住院过程中尿蛋白是否出现阳性为主要观察事件, 我们发现 $U^{P+/G+}$ 组后期出现尿蛋白的概率达到 70.83%, 远高于 $U^{P-/G+}$ 组的 12.75%, 这提示在尿糖阳性的患者中, 前次尿蛋白阳性对后期具有很好的提示和预测作用; 或者说, 尿糖阳性糖尿病患者 3 个月后复查尿检, 尿蛋白阳性概率至少有 70%, 当

然我们相信这一概率会随着后续研究样本量的增加,排除干扰因素的健全而更加准确,从而真正实现准确预测。此外我们根据糖肾指数高低进行了大致的危险分层,指数和分层越高,后期持续性尿蛋白发生率就越高,在极高度分层组可以达到60%,在分层预测中由于将两组患者数据纳入一起统计,因此对于整个糖尿病患者的后期复查尿蛋白阳性(DKD的发生)预测价值更大。

最后综合两组数据一起所做的相关性分析也表明,尿糖是除病程、血压等相关性因素之外与尿蛋白发生高度相关的又一重要因素。但是,尿糖表现出的是条件相关性,对不同糖肾指数的分层分析表明,尿糖的相关性有一个限度范围,按本文的研究是在0.1~1之间,即包含除低度、极高度分层外的中到高度分层区间,这一段恰恰大致对应了DKD的早、中期阶段。因此通过相关性分析我们清晰地看出尿糖的出现是尿蛋白出现的重要推手,对尿蛋白具有重要的预示价值。但是其相关性是有条件的,即不针对所有糖尿病患者,主要针对具有对尿糖高度敏感的尿蛋白阳性患者。换句话说,就是这一部分DKD患者,其肾脏对尿糖可能存在高度敏感,尿糖的出现极易导致其出现蛋白尿从而向DKD演化。尿糖的出现主要是由于血糖过高超过肾糖阈所致,因此,我们可以说DKD与血糖过高密切相关,但不是所有糖尿病患者都相关,恰恰就是这部分对尿糖阳性后尿蛋白敏感性增高的尿糖易感人群更容易出现DKD。这也正好可以解释为何本研究中, $U^{P+/G+}$ 组尿糖明显低于 $U^{P-/G+}$ 组,而且也从另一个侧面可以解释为何有相当一部分患者长期血糖控制不佳尿糖阳性,但却并不出现DKD的这一并不少见的临床现象。尽管DKD的发病机理非常复杂仍未阐明^[10-11],但综合本研究,我们有理由相信,基于尿糖

高度相关(易感)的尿蛋白发生敏感指数(糖肾指数)非常有潜力用于糖尿病患者的DKD发病易感性预测,同时也可能作为评估DKD预后的重要参考指标。后续我们将通过样本量的扩大及计算公式的优化,来进一步验证和探讨其临床有效性及指导预防价值。

【参考文献】

- [1] 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]. 中华糖尿病杂志 2018, 10(1): 4-67.
- [2] 杨文英. 中国糖尿病的流行特点及变化趋势[J]. 中国科学: 生命科学 2018, 48(8): 812-819.
- [3] 高家林, 夏礼斌, 王李卓, 等. 皖南地区2型糖尿病住院患者微血管病变及其相关危险因素分析[J]. 皖南医学院学报 2014, 33(1): 27-31.
- [4] 田冬琴, 刘开翔, 谢席胜. 糖尿病肾病发病机制、诊断与治疗的研究新进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志 2018, 19(10): 931-933.
- [5] MARTÍNEZ-CASTELAO A, NAVARRO-GONZÁLEZ JF, GÓRRIZ JL, et al. The concept and the epidemiology of diabetic nephropathy have changed in recent years[J]. J Clin Med 2015, 4(6): 1207-16.
- [6] 田冬琴, 刘开翔, 谢席胜. 糖尿病肾病流行病学研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志 2013, 14(10): 937-940.
- [7] 毛志敏, 孟宪杰. 生物学标志物在糖尿病肾病中的研究进展[J]. 医学研究杂志 2014, 43(11): 180-182.
- [8] 吴雪, 章尧, 孟祥健, 等. 高糖环境对肾小球足细胞及TNFR1的影响[J]. 皖南医学院学报 2019, 38(1): 1-4.
- [9] SANAJOU D, GHORBANI HAGHJO A, ARGANI H, et al. AGE-RAGE axis blockade in? diabetic nephropathy: Current status and future directions[J]. Eur J Pharmacol 2018, 15: 158-164.
- [10] SINGH VP, BALI A, SINGH N, et al. Advanced glycation end products and diabetic complications[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2014, 18: 1-6.
- [11] THOMAS MC. Epigenetic mechanisms in diabetic kidney disease[J]. Curr Diab Rep 2016, 16: 31.