

• 论 著 •

尿清蛋白/肌酐比值在筛查糖尿病肾病中的应用价值*

陈小红¹, 杨渝伟¹, 黄玉霞², 俸家富^{1△}

(1. 四川省绵阳市中心医院检验科 621000; 2. 四川省骨科医院检验科, 成都 610041)

摘要:目的 评价尿清蛋白/肌酐比值(UACR)在筛查糖尿病肾病(DKD)中的应用价值。方法 收集2015年10月至2016年4月绵阳市中心医院和四川省骨科医院所有2型糖尿病(DMT2)患者1 083例(其中DKD患者390例),同期采集尿液和血清标本,测定其尿清蛋白(UAlb)、尿肌酐(UCr)和血清肌酐(SCr)、胱抑素C(CysC),并得到UACR、3个CKD-EPI方程和1个适合中国人群的CysC方程估算结果[肾小球滤过率(eGFR)_{Cr}、eGFR_{CysC}、eGFR_{CysC/Cr}和eGFR_{CH}],然后比较分析DKD患者UACR分组与各eGFR分期的关系,并采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)和Logistic回归分析其筛查DKD的应用价值。结果 DKD患者中UACR水平显著增高,而eGFR水平均显著降低,与非DKD患者相比差异有统计学意义($P < 0.001$),但eGFR降低与UACR增高的程度并不一致,除外eGFR_{CH}($P = 0.005$);UACR筛查DKD的性能高于UAlb及各eGFR分期[ROC曲线下面积(AUC)=0.957 vs. 0.729~0.912],差异有统计学意义($P < 0.001$),其筛查灵敏度和特异度分别为89.0%和100.0%,与各eGFR分期(43.1%~55.6%和82.5%~96.4%)比较差异有统计学意义($P < 0.05$);UACR、eGFR联合筛查时AUC增至0.972~0.980,与UACR单独筛查比较差异有统计学意义($P < 0.05$);UACR漏筛DKD患者43例,eGFR_{Cr}、eGFR_{CysC}和eGFR_{CysC/Cr}、eGFR_{CH}分别可检出34例、28例、30例、23例;分别以筛查性能最大与误分类代价最小为标准确定阈值,单独基于CysC估算的eGFR,其判断值是不同的。结论 临床实验室应常规开展UACR作为DKD筛查的首选指标。联合检测eGFR,可减少对UACR正常的DKD患者的漏筛。

关键词:糖尿病; 糖尿病肾脏疾病; 尿清蛋白/肌酐比值; 肾小球滤过率

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.02.015 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)02-0193-05

The advantage of urinary albumin to creatinine ratio on screening diabetic kidney disease*

CHEN Xiaohong¹, YANG Yuwei¹, HUANG Yuxia², FENG Jiafu^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Sichuan Orthopedic Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic values of urinary albumin to creatinine ratio (UACR) in a random spot urine collection for screening diabetic kidney disease (DKD). **Methods** All 1 083 patients with type-2 diabetes mellitus from October 2015 to April 2016 in hospital were selected, in which the patients with DKD were 390 cases, whose urine and serum specimen were collected simultaneously to detect urinary albumin (UAlb), urinary creatinine (UCr), serum creatinine (SCr), and serum Cystatin C (CysC). Thus their UACR and eGFRs (eGFR_{Cr}, eGFR_{CysC}, eGFR_{CysC/Cr} and eGFR_{CH}) from three CKD-EPI equations and a CysC-equation applicable to the Chinese populations were obtained. Then, their relationships between UACR into groups to eGFRs into stages were compared in patients with DKD, and their diagnostic values of screening DKD were analyzed by ROC curve and Logistic regression. **Results** The UACR level of DKD patients was significantly higher, and eGFR levels of each CKD-EPI equation were significantly lower, when compared with non-DKD patients, the difference was statistically significant ($P < 0.001$), but the degree between increasing UACR with declining eGFRs had no accordance, except eGFR_{CH} ($P = 0.005$). The DKD screening performance of UACR was higher than UAlb and each eGFRs (AUC=0.957 vs. 0.729-0.912), with statistical significant difference ($P < 0.001$). The screening sensitivity and specificity of UACR were 89.0% and 100.0%, with statistic significance for each eGFR ($P < 0.05$), which were 43.1% to 55.6% and 82.5% to 96.4%. When combinative detection of UACR and eGFRs, the AUC was increased to 0.972-0.980, which had statistical differences than UACR detected alone ($P < 0.05$). There were 43 cases missed screening by UACR, which were detected 34, 28, 30 and 23 cases by eGFR_{Cr}, eGFR_{CysC}, or eGFR_{CysC/Cr}, eGFR_{CH} respectively. By the two standards of maximum diagnostic performance and minimum cost for threshold determination, the judging thresholds of alone CysC-based eGFR was difference. **Conclusion** UACR should be used routinely as the first target for screening DKD in clinical laboratory. Combined detection of eGFR can reduce the leakage of UACR patients with normal DKD.

Key words: diabetes; diabetic kidney disease; UACR; eGFR

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病(DM)患者常见的微血管并发症之一,包括DKD以及DM所致的动脉粥样硬化性肾

* 基金项目:四川省科技厅支撑计划项目(2009SZ0066);四川省卫生和计划生育委员会科研课题资助项目(150175)。

作者简介:陈小红,女,技师,主要从事临床检验工作。△ 通信作者,E-mail:jiafufeng@aliyun.com。

病、失血性肾病和间质纤维化肾病等慢性肾病(CKD)^[1]。其发生率为 20%~40%^[2],是导致终末期肾病的一个重要原因^[3]。美国糖尿病协会(ADA)推荐通过评价患者尿清蛋白/肌酐比值(UACR)和估计肾小球滤过率(eGFR)状况来筛查 DKD 和预警肾衰竭^[3]。但是在日常工作中尿清蛋白(UAlb)与尿肌酐(UCr)由不同仪器或同一仪器不同试剂检测,导致结果没有可比性。本文采用 Biosystem A25 特定蛋白分析仪及其配套试剂盒检测 UACR,同时检测血清肌酐(SCr)和胱抑素 C(CysC),并计算得到 eGFR,共同应用于 DKD 患者的评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 10 月至 2016 年 3 月绵阳市中心医院和四川省骨科医院门诊随访和住院治疗的所有 2 型糖尿病(DMT2)患者,共 1 083 例,其中男 612 例,女 471 例,年龄 18~77 岁,平均(56.0±11.6)岁。其中 DKD 患者 390 例,男 206 例,女 184 例,年龄 18~77 岁,平均(58.9±10.5)岁;非 DKD 患者 693 例,男 612 例,女 471 例,年龄 21~77 岁,平均(54.3±11.9)岁。所有患者均符合 2016 年 ADA 的诊断标准(以下简称 2016 ADA 标准),除外原发性肾脏疾病、肝脏疾病、心血管功能不全和肺功能不全以及其他类型 DM 患者。采血前 1 周内停用血管活性药物或生长抑素类药物,尿液收集前避免剧烈运动、泌尿道感染、月经污染及过度紧张。按照 2016 ADA 标准判断 DKD 的依据:(1)UACR≥30 mg/g Cr;(2)CKD-EPI 方程估算的 eGFR_{Cr}<60 mL/(min·1.73 m²);(3)SCr 超过参考值上限;(4)其他肾脏影像学或病理学异常。UACR 在 3~6 个月内 3 次检查有 2 次结果异常,或 SCr 及其 eGFR 结果异常,或存在其他影像学或病理学证明存在肾脏结构或功能异常,均判断为 DKD。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 用 BD Vacutainer 血清管(含分离胶/促凝剂),于清晨采集受试者空腹静脉血约 5.0 mL,充分混匀后,3 000 r/m 离心 15 min,分离出血清,用于 CysC 和 SCr 测定;同时用一次性尿杯采集受试者尿液样本约 10 mL,用于 UAlb 和 UCr 测定。

1.2.2 SCr 和 CysC 测定 CysC 采用颗粒增强透射比浊法,SCr 采用酶法,在日本 HITACHI LST008 型全自动生化分析仪上测定,测定试剂盒均购自四川迈克生物科技股份有限公司。本实验室调查统计,SCr 的参考值上限为女性 71 μmol/L 或男性 97 μmol/L。根据 SCr 和 CysC 检测结果,采用 CKD-

EPI 3 个方程及由本课题组前期开发的 CysC 方程^[4]计算 eGFR,分别用 eGFR_{Cr}、eGFR_{CysC}、eGFR_{CysC/Cr} 和 eGFR_{CH} 表示,以 mL/(min·1.73 m²)为计量单位。

1.2.3 UAlb 和 UCr 测定 UAlb 采用改良透射免疫比浊法,UCr 采用肌氨酸氧化酶法,在西班牙 BioSystems A25 型全自动特种蛋白分析仪上测定,测定试剂盒均购自重庆博士泰生物技术有限公司。根据 SCr 和 CysC 同步检测结果,得到 UACR,以 mg/g Cr 为计量单位。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 和 MedCalc12.7 软件对数据进行统计学处理,以 P<0.05 为差异有统计学意义。受试者计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异分析为非正态计量资料,采用非参数检验;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。Kappa 检验用于比较 eGFR 分期与 UACR 分组的符合性,用 κ 表示。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)用于分析 UACR 和 eGFR 对 DKD 的筛查性能,以及筛查性能最大(YI 表示)与误分类代价最小(cost 表示)^[5-7] 时临界值间的异同。Logistic 回归用于分析 UACR、eGFR 联合检测在 DKD 筛查中的应用价值。各 eGFR 间的差异经配对样本 Wilcoxon 符号秩和检验,ROC 曲线下面积(AUC)的差异经 DeLong 检验,灵敏度和特异度的差异经 χ^2 检验。

2 结果

2.1 DMT2 患者肾功标志物检查结果 各 eGFR 经 Wilcoxon 符号秩和检验,eGFR_{CysC} 与 eGFR_{Cr} 或 eGFR_{CysC/Cr} 间差异有统计学意义(Z=-14.898,-24.365,均 P<0.001);而 eGFR_{CH} 与 eGFR_{Cr}、eGFR_{CysC} 或 eGFR_{CysC/Cr} 间差异有统计学意义(Z=-11.082,9.782,-19.576,均 P<0.001)。见表 1。

2.2 DMT2 患者 eGFR 与 UACR 异常结果分布 1 083 例 DMT2 患者中,DKD 的发生率为 36.0%(390/1 083),UACR 结果异常检出率达 32.0%。而各 eGFR 分期与 UACR 异常检出率的差异,在各组患者中差异均有统计学意义(DMT2 组: $\chi^2=13.849 \sim 109.673$;DKD 组: $\chi^2=146.996 \sim 248.378$;非 DKD 组: $\chi^2=7.167 \sim 81.670$;均 P<0.01)。此外,与 eGFR_{Cr} 异常检出率相比,eGFR_{CysC} 在各组患者的差异均有统计学意义($\chi^2=16.798 \sim 46.783$,均 P<0.01),eGFR_{CH} 在 DMT2 组和非 DKD 组的差异均有统计学意义($\chi^2=4.431$ 和 6.007,均 P<0.05)。见表 2。

表 1 1 083 例 DMT2 患者数据特征

项目	合计(n=1 083)	非 DKD 组(n=693)	DKD 组(n=390)	χ^2/Z	P
男/女(n/n)	612/471	406/287	206/184	3.375 ^a	0.066
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	56.00±11.60	54.30±11.90	58.90±10.50	3.407	0.000
UACR(mg/g Cr, $\bar{x} \pm s$)	202.95±786.39	10.82±8.04	544.36±1 239.91	14.056	0.000
UAlb(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	131.49±520.85	10.64±11.70	346.24±825.87	11.270	0.000
UCr(g/L, $\bar{x} \pm s$)	0.90±0.56	0.98±0.58	0.75±0.49	3.585	0.000
SCr(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	78.10±48.50	65.50±15.60	100.50±73.00	5.866	0.000
CysC(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	1.05±0.50	0.89±0.21	1.34±0.71	6.007	0.000
eGFR _{Cr} [mL/(min·1.73 m ²), $\bar{x} \pm s$]	90.70±25.10	99.10±16.70	75.70±29.90	6.121	0.000
eGFR _{CysC} [mL/(min·1.73 m ²), $\bar{x} \pm s$]	82.40±28.90	91.70±23.00	65.90±31.00	6.032	0.000
eGFR _{CysC/Cr} [mL/(min·1.73 m ²), $\bar{x} \pm s$]	90.70±28.10	100.10±20.60	74.10±31.60	6.519	0.000
eGFR _{CH} [mL/(min·1.73 m ²), $\bar{x} \pm s$]	85.00±25.50	92.60±20.60	71.40±27.70	6.019	0.000

注:^a 采用 χ^2 检验,其余均采用双样本 Kolmogorov-Smirnov 检验。

表 2 1 083 例 DMT2 患者中 eGFR 和 UAlb 结果异常检出情况[n(%)]

组别	n	UACR	eGFR _{Cr}	eGFR _{CysC}	eGFR _{CysC/Cr}	eGFR _{CH}
DKD	390	347(89.0)	132(33.8) ^a	189(48.5) ^{ab}	141(36.2) ^a	153(39.2) ^a
非 DKD	693	0(0.0)	10(1.4) ^a	79(11.4) ^{ab}	9(1.3)	25(3.6) ^{ab}
合计	1 083	347(32.0)	142(13.1) ^a	268(24.7) ^{ab}	150(13.9) ^a	178(16.4) ^{ab}

注:与 UACR 比较,^aP<0.01。eGFR_{CysC} 或 eGFR_{CH} 与 eGFR_{Cr} 比较,^bP<0.05。

2.3 实验室指标筛查 DKD 的 ROC 曲线分析 2016 ADA 标准推荐筛查 DKD 主要依赖于 UAlb 和 eGFR 的评价。因此,采用 ROC 曲线分析 UAlb、UACR 和 eGFR 对 DKD 的筛查性能,结果见图 1 和表 3。结果显示,经两两比较,UACR 的 AUC、灵敏度和特异度均高于其他指标,而 UAlb 仅 AUC 和灵敏度高于各 eGFR,差异有统计学意义(P<0.05)。此外,分别以筛查性能最大与误分类代价最小为标准确定阈值,UAlb、eGFR_{CysC} 和 eGFR_{CH} 的判断值是不同的。

2.4 1 083 例 DMT2 患者发生 DKD 的 Logistic 回归分析 4 个 Logistic 方程预测概率的 AUC 分别与 UACR 相比,差异均有统计学意义(Z=3.944、3.190、3.118、2.360,P=0.000、0.001、0.002、0.018)。见表 4。

2.5 DKD 患者 eGFR 与 UACR 的关系 390 例 DKD 患者 eGFR_{CH} 分期与 UACR 分组的关系见表 5。结果表明,DKD 患者中,UACR 分组与 eGFR_{CH} 分期相关($\gamma=0.312, P=0.000$),且具有一致性($\kappa=0.090, P=0.005$)。然而,同样比较 eGFR_{Cr}、eGFR_{CysC} 或 eGFR_{CysC/Cr} 分期与 UACR 分组的关系,结果却不尽相同($\gamma=0.139、0.292、0.244, P=0.076、0.000、0.001$; $\kappa=-0.016、0.008、0.019, P=0.560、0.753、0.494$)。

2.6 UACR 正常的 DKD 患者 eGFR 分期 UACR 漏筛 DKD 患者 43 例,其 eGFR 分期结果见表 6。从表中可知,UACR 漏筛 DKD 患者 43 例,eGFR_{Cr}、eGFR_{CysC}、eGFR_{CysC/Cr} 和 eGFR_{CH} 分别可检出 34 例、28 例、30 和 23 例。

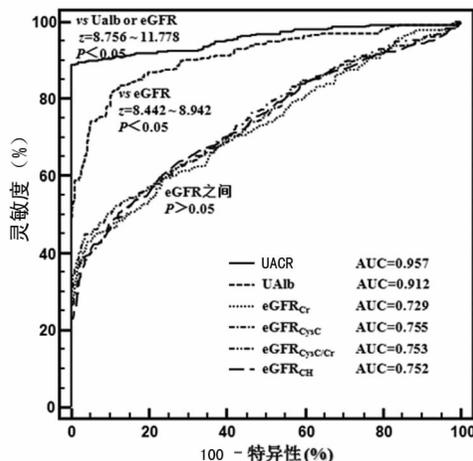


图 1 各实验室指标筛查 DKD 的 ROC 曲线分析

表 3 不同阈值确定标准下实验室指标对 DKD 的筛查性能(n=1 083)

实验室指标	AUC	筛查性能最大时				误分类代价最小时 ^a			
		临界值 ^b	灵敏度(%)	特异度(%)	YI	临界值 ^b	灵敏度(%)	特异度(%)	YI
UACR	0.957 ^c	29.9	89.0 ^c	100.0 ^c	0.890	29.9	89.0 ^c	100.0 ^c	0.040
UAlb	0.912 ^c	21.8	82.3 ^c	89.0	0.713	30.9	74.4 ^c	94.8	0.126
eGFR _{Cr}	0.729	69.8	43.1	95.7	0.388	69.8	43.1	95.7	0.233
eGFR _{CysC}	0.755	67.0	55.6	82.5	0.382	49.8	37.4	97.7	0.240
eGFR _{CysC/Cr}	0.753	66.1	44.9	96.4	0.413	66.1	44.9	96.4	0.222
eGFR _{CH}	0.752	68.2	50.5	87.6	0.381	59.7	39.2	96.4	0.242

注:^a 即 cost sensitive learning 分类标准,是以误分类代价最小为标准从而确定分类阈值,尤其适用于不平衡数据,与发病率相关。^b 临界值计量单位:UACR 为 mg/g Cr;UAlb 为 mg/L;CysC 为 mg/L;eGFR 为 mL/(min·1.73 m²)。与其他指标两两比较,^cP<0.05。

表 4 实验室指标筛查 DKD 的 Logistic 回归分析

方程	Nagelkerke R ²	AUC ^a	分类正确率(%)			OR	
			DMT2	非 DKD	DKD	UACR	eGFR ^b
logit(P)=0.732+0.175 ACR-0.068 eGFR _{Cr}	0.875	0.980	95.3	98.9	89.0	1.19	0.93
logit(P)=-1.655+0.154 ACR-0.040 eGFR _{CysC}	0.853	0.972	94.6	98.6	87.7	1.17	0.96
logit(P)=-692+0.159 ACR-0.047 eGFR _{CysC/Cr}	0.860	0.974	94.3	98.1	87.4	1.17	0.95
logit(P)=-1.379+0.151 ACR-0.040 eGFR _{CH}	0.847	0.968	94.6	98.7	87.2	1.16	0.96

注:^a 根据 Logistic 方程得到的预测概率,对 DKD 进行 ROC 分析而得到的 AUC。^b 为相应方程中的 eGFR。

表 5 390 例 DKD 患者 eGFR_{Cr} 和 UAlb 检测结果的关系[n(%)]

UACR(mg/g Cr)	n	eGFR _{Cr} [mL/(min · 1.73 m ²)]					γ, P	κ, P
		≥90	60~89	30~59	15~29	<15		
<30	43	9(2.3)	11(2.8)	23(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	0.312, 0.000	0.090, 0.005
30~299	253	78(20.0)	104(26.7)	67(17.2)	4(1.0)	0(0.0)		
≥300	94	8(2.1)	27(6.9)	45(11.5)	14(3.6)	0(0.0)		
合计	390	95(24.4)	142(36.4)	135(34.6)	18(4.6)	0(0.0)		

表 6 UACR 漏筛的 43 例 DKD 患者 eGFR 分期结果(n)

eGFR _{Cr} 分期	n	eGFR _{CysC} 分期					eGFR _{CysC/Cr} 分期					eGFR _{CH}				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
2	3	2	1	0	0	0	3	0	0	0	0	2	1	0	0	0
3	34	2	4	20	8	0	0	4	27	3	0	1	10	23	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合计	43	10	5	20	8	0	9	4	27	3	0	9	11	23	0	0
χ ² ^a				24.787					35.441					27.751		
P				0.000					0.000					0.000		

注：^a 采用 Fisher 精确概率法。

3 讨 论

DMT2 患者中筛查和监控 DKD 的发生发展,依赖于对患者清蛋白尿和肾功能状况进行准确评价。2016 ADA 标准推荐:(1)使用随机尿 UACR 筛查清蛋白尿,并将其定义为 3~6 个月内 3 次检查有 2 次 UACR ≥ 30 mg/g Cr; (2)使用 eGFR 评价肾功能状况,并与 UACR 同时应用于 DKD 患者 CKD 分期^[2]。由此可知,临床实验室如何评价患者清蛋白尿和肾功能状况,直接关系到 DKD 筛查和监控的效果。

国内多数实验室尚未建立 UACR 检测方法,常用 UAlb 来反映清蛋白尿的发生与发展^[8]。本文对 1 083 例 DMT2 患者群体的研究表明,UAlb 单独应用于 DKD 筛查,其 AUC、灵敏度和特异度均低于 UACR(均 P < 0.05),并且筛查性能最大和误分类代价最小时的判断临界值并不相同(分别为 21.76 mg/L 和 30.86 mg/L),此外在非 DKD 患者中仍有 UAlb 水平高于此 2 个判断界点者。说明单独检测 UAlb 虽然方便且成本较低,但由于受到尿排泌变化大的影响^[9-10],极易出现假阴性或假阳性检测结果。因此,建立 UACR 检测方法,有利于更加准确地评价清蛋白尿的发生与发展。

然而,国内已建立 UACR 检测方法的实验室,多数 UAlb 与 U_{Cr} 在不同仪器上或同一仪器上使用不同试剂检测,加之国际上 UAlb 检测缺乏参考方法和参考物质^[11],导致所检测的 UACR 结果准确性欠佳。DMT2 患者群体研究表明,同一体系 UACR 检测结果,其筛查 DKD 的性能显著高于 eGFR(均 P < 0.001),筛查性能最大和误分类代价最小时的判断界点均为 29.9 mg/g Cr,与 2016 ADA 标准基本吻合,此时其敏感度和特异度分别达 89.0% 和 100.0%。相比而言,CKD-EPI 3 个方程的 eGFR 值,其判断临界值均与 2016 ADA 标准有一定差异,且其灵敏度仅约 ACR 的 0.5 倍。此外,Lo-

gistic 回归分析结果表明,UACR、eGFR 联合检测,其对 DKD 筛查性能并无明显提升(P > 0.05)。由此可知,在筛查 DKD 时,UACR 具有明显的优势价值。因此,临床实验室宜选用同一体系 UACR 检测试剂盒,以提高 UACR 的检测准确性,从而应用于 DKD 筛查和监控。

390 例 DKD 患者研究结果表明,eGFR_{Cr} 分期与 UACR 分组不一致(P > 0.05)。超过半数(66.2%)的 DKD 患者,其 eGFR_{Cr} 高于 60 mL/(min · 1.73 m²); 而已呈现肾功能损害时,34/132 例(25.8%)DKD 患者,并无清蛋白尿症状。国际组织 KDOQI 指出,不少轻度清蛋白尿(UACR 30~299 mg/g Cr)患者可自行缓解,且在 5~10 年以上不会发展为严重清蛋白尿^[12]。这说明,DKD 患者清蛋白尿症状肾功能损害可呈分离现象。此时肾功能评价极为重要,因此,eGFR 应重点应用于 UACR 30~299 mg/g Cr 患者的肾功能评价,当其降低至 60 mL/(min · 1.73 m²),宜使用血管紧张素转化酶抑制剂或受体阻断剂进行干预治疗。此外,肾功能评价也能检出 UACR 正常的 DKD 患者,尽管检出的 DKD 患者例数较少,但仍不失为 UACR 筛查 DKD 的补充手段,以减少漏诊。

研究表明,不同 eGFR 方程估算结果不同,且 eGFR_{CysC} 与其他 2 个 CKD-EPI 方程估算结果间的差异,以及 eGFR_{CH} 与 3 个 CKD-EPI 方程估算结果间的差异有统计学意义(P < 0.001),并且 eGFR_{CysC} 和 eGFR_{CH} 在筛查性能最大和误分类代价最小时的判断临界值并不相同。这可能与临床使用的筛查标准有关,2016 ADA 标准推荐 UACR 和 eGFR_{Cr},根据此标准,单独 CysC 方程在 DMT2 患者中的应用价值难以完全展现。值得注意的是,在非 DKD 组 DMT2 患者中,eGFR_{CysC} 和 eGFR_{CH} 异常检出率分别为 11.4% 和 3.6%,与 eGFR_{Cr} 的差异均有统计学意义(P < 0.05)。提示 CysC 及其方程估算结果可

以更早地发现肾功能损害^[13]。因此,尚需大量的临床研究,了解其在 DMT2 患者中筛查 DKD、预警肾功能衰竭和指导药物治疗的应用标准。

参考文献

[1] Quiroga B, Arroyo D, De Arriba G. Present and future in the treatment of diabetic kidney disease[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 1-13.

[2] Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr, et al. Diagnosis and management of diabetes; synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(8): 542-552.

[3] Toth-Manikowski S, Atta MG. Diabetic kidney disease; pathophysiology and therapeutic targets[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 1-6.

[4] Feng JF, Qiu L, Zhang L, et al. Multicenter study of creatinine-and/or cystatin C-based equations for estimation of glomerular filtration rates in Chinese patients with chronic kidney disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57240-e57249.

[5] Hsu JL, Hung PC, Lin HY, et al. Applying under-sampling techniques and cost-sensitive learning methods on risk assessment of breast cancer[J]. *J Med Syst*, 2015, 39(4): 210.

[6] Song B, Zhang G, Zhu W, et al. ROC operating point selection for classification of imbalanced data with application to computer-aided polyp detection in CT colonography[J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2014, 9(1): 79-

89.

[7] Cho BH, Yu H, Kim KW, et al. Application of irregular and unbalanced data to predict diabetic nephropathy using visualization and feature selection methods[J]. *Artif Intell Med*, 2008, 42(1): 37-53.

[8] 张瑞霞. 糖尿病肾病早期诊断中尿微量蛋白和Ⅳ型胶原检测的应用研究[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(4): 529-530.

[9] Vart P, Scheven L, Lambers Heerspink HJ, et al. Urine albumin-creatinine ratio versus albumin excretion for albuminuria staging: a prospective longitudinal cohort study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(1): 70-78.

[10] Wu HY, Peng YS, Chiang CK, et al. Diagnostic performance of random urine samples using albumin concentration vs ratio of albumin to creatinine for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(7): 1108-1115.

[11] 俸家富. 尿清蛋白检测现存问题与解决方案[J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(9): 586-588.

[12] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(5): 850-886.

[13] 李孟兰, 童华诚, 沈亚芳. 多项生化指标联合检测在糖尿病肾病中的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2015, 13(5): 633-635.

(收稿日期: 2016-08-08 修回日期: 2016-10-14)

(上接第 192 页)

[5] Starkey Lewis PJ, Dear J, Platt V, et al. Circulating microRNAs as potential markers of human drug-induced liver injury[J]. *Hepatology*, 2011, 54(5): 1767-1776.

[6] Zhang H, Li QY, Guo ZZ, et al. Serum levels of microRNAs can specifically predict liver injury of chronic hepatitis B[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(37): 5188-5196.

[7] Xi D, Wang M, Ye H, et al. Combined adenovirus-mediated artificial micro-RNAs targeting mfgl2, mFas, and mTNFR1 protect against fulminant hepatic failure in mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e82330.

[8] Ding W, Xin J, Jiang L, et al. Characterisation of peripheral blood mononuclear cell microRNA in hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13098.

[9] Chen W, Yan ZH, Wang YM, et al. Genome-wide microarray-based analysis of miRNAs expression in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2014, 13(1): 32-39.

[10] Ji F, Yang B, Peng X, et al. Circulating microRNAs in hepatitis B virus-infected patients [J]. *J Viral Hepat*, 2011, 18(7): e242-e251.

[11] Zheng QF, Zhang JY, Wu JS, et al. Upregulation of miRNA-130a represents good prognosis in patients with

HBV-related acute-on-chronic liver failure: a prospective study[J]. *Medicine*, 2016, 95(6): e2639.

[12] Hammam R, Ali AM, Alsaleh KA, et al. microRNA expression profiling on individual breast cancer patients identifies novel panel of circulating microRNA for early detection[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25997.

[13] Sand M, Skrygan M, Sand D, et al. Comparative microarray analysis of microRNA expression profiles in primary cutaneous malignant melanoma, cutaneous malignant melanoma metastases, and benign melanocytic nevi[J]. *Cell Tissue Res*, 2013, 351(1): 85-98.

[14] Jia HL, He CH, Wang ZY, et al. MicroRNA expression profile in exosome discriminates extremely severe infections from mild infections for hand, foot and mouth disease[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 506.

[15] Smigielska-Czepiel K, van den Berg A, Jellema P, et al. Comprehensive analysis of miRNA expression in T-cell subsets of rheumatoid arthritis patients reveals defined signatures of naive and memory Tregs[J]. *Genes Immun*, 2014, 15(2): 115-125.

(收稿日期: 2016-08-08 修回日期: 2016-10-14)