

• 论 著 •

相关生物标志物在糖尿病肾病早期诊断的临床意义

罗 萍,毛继明,汪 浩,颜雪莹,王 婷
(湖北省武汉市汉口医院检验科 430012)

摘要:目的 探讨血清基质细胞衍生因子-1(SDF-1)、中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、和肽素(Copeptin)对糖尿病肾病(DN)患者肾功能损伤的诊断及预后评价。方法 选取 2014 年 6 月至 2016 年 6 月该院 158 例 DN 患者,根据尿蛋白/肌酐比值(ACR)将患者分为:正常清蛋白尿组(NA 组, $n=52$),微量清蛋白尿组(MA 组, $n=48$),临床清蛋白尿组(CP 组, $n=58$),另选取 40 例健康体检者作为健康对照组。应用 ELISA 法检测各组血清 SDF-1、NGAL、Copeptin 水平。结果 NA 组、MA 组、CP 组空腹葡萄糖(FPG)、体质量指数(BMI)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛抵抗指数(HOMA-IR)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度蛋白(LDL-C)、血尿酸、胱抑素 C(Cys C)、尿清蛋白排泄率(UAER)、SDF-1、NGAL、Copeptin 水平高于健康对照组($P<0.05$),而高密度脂蛋白(HDL-C)低于健康对照组($P<0.05$)。MA 组、CP 组 FPG、BMI、HbA1c、HOMA-IR、血尿酸、Cys C、UAER、SDF-1、NGAL、Copeptin 水平高于 NA 组($P<0.05$),CP 组 Cys C、UAER、SDF-1、NGAL、Copeptin 水平高于 MA 组($P<0.05$)。经 Spearman 单因素分析,血清 SDF-1 与 FPG、HOMA-IR、Cys C、UAER 呈正相关($P<0.05$),NGAL 与 HOMA-IR、Cys C、UAE 呈正相关($P<0.05$),Copeptin 与 Cys C、UAER 呈正相关($P<0.05$)。经 Logistic 多因素分析,HOMA-IR、Cys C、SDF-1、NGAL、Copeptin 是 DN 发生的独立危险因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析,血清 SDF-1、NGAL、Copeptin 诊断 DN 的曲线下面积(AUC)分别为 0.842、0.812、0.805。结论 血清 SDF-1、NGAL、Copeptin 水平与早期 DN 发生密切相关,可作为 DN 早期诊断指标。

关键词:基质细胞衍生因子-1; 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白; 和肽素; 糖尿病肾病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.029 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)14-2082-04

The value of SDF-1, NGAL and copeptin levels in the early diagnosis of diabetic nephropathy

LUO Ping, MAO Jiming, WANG Hao, YAN Xueying, WANG Ting

(Department of Laboratory, Hankou Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430012, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum stromal cell-derived factor-1(SDF-1), neutrophil gelatinase-related apolipoprotein(NGAL), and peptide peptide(Copeptin) in patients with diabetic nephropathy(DN). **Methods** 158 patients with DN were enrolled from June 2014 to June 2016. The patients were divided into normal albuminuria group(NA group, $n=52$) and microalbuminuria group(MA group, $n=48$), clinical albuminuria group(CP group, $n=58$) accorded to urinary protein/creatinine ratio(ACR), 40 healthy subjects were selected as the control group, the clinical data of each group were recorded, Serum SDF-1, NGAL and Copeptin were detected in all groups. **Results** The levels of fasting glucose(FPG), body mass index(BMI), glycosylated hemoglobin(HbA1c), insulin resistance index(HOMA-IR), triglyceride(TG), total cholesterol(TC) The serum levels of SDF-1, NGAL and Copeptin were higher than those of the control group($P<0.05$), while the levels of HDL-C, Cys C, UAER, HDL-C were lower than those of the control group($P<0.05$), while HDL-C was lower than the control group($P<0.05$). UAER, SDF-1, NGAL and Copeptin levels in the MA group and CP group were significantly higher than those in the NA group($P<0.05$). The levels of Cys C, UAER, SDF-1, NGAL and Copeptin levels were higher than those in MA group($P<0.05$). SDF-1 was positively correlated with FPG, HOMA-IR, Cys C and UAER($P<0.05$), NGAL was positively correlated with HOMA-IR, Cys C and UAE($P<0.05$), Copeptin was positively correlated with Cys C and UAER with Spearman single factor analysis($P<0.05$). The area under the ROC curve of serum SDF-1, NGAL and Copeptin were 0.842, 0.812 and 0.805, respectively. **Conclusion** Serum levels of SDF-1, NGAL and Copeptin are closely related to the occurrence of early DN and can be used as an early diagnostic indicator of DN.

Key words: stromal cell-derived factor-1; neutrophil gelatinase-related apolipoprotein; peptidomide; diabetic nephropathy

糖尿病肾病(DN)是 2 型糖尿病(T2DM)最重要的微血管并发症之一,近年发病率呈上升趋势,目前已经成为仅次于各种肾小球肾炎引起终末期肾病发病的第 2 大原因^[1]。由于 DN 存在复杂的代谢紊乱,当患者病情发展到终末期肾病时治疗更加困难,预后效果更差,因此尽早诊断及预防对降低 DN 患者终末期肾病发生具有重要的临床意义^[2]。血清基质细胞衍生因子-1(SDF-1)是新近发现的具有趋化活性的细胞因子,可促进新生血管形成及增加血管通透性,并可引起肾组织微血

管内皮损伤^[3]。中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)可参与慢性炎症反应及细胞糖脂代谢,其表达水平与慢性肾损伤发生及进展密切相关^[4]。和肽素(Copeptin)属于垂体后叶加压素前体 C 端部分,是心血管疾病的生物标志物。近年来研究指出,Copeptin 可增加尿蛋白排泄,对预测 T2DM 患者肾脏及心脏不良事件有重要的作用^[5]。现探讨血清 SDF-1、NGAL、Copeptin 水平在 DN 的变化及其对 DN 患者病情进展的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 6 月至 2016 年 6 月选取该院内分泌科收治的 158 例 DM 患者。纳入标准:(1)美国糖尿病协会及我国糖尿病协会 2009 年制定的 DN 诊断标准^[6]。(2) 24 h 尿蛋白定量大于 0.3 g 且小于 1.0 g。(3)均签署知情同意书。(4)所有病例均经该院医学伦理委员会审批。排除标准:(1)合并恶性肿瘤者。(2)自身免疫系统性疾病者。(3)外伤性感染、心血管疾病、肝肾功能不全者。根据尿蛋白/肌酐比值(ACR)分为正常清蛋白尿组(NA 组, $n=52$):空腹血糖大于 8.26 mmol/L, ACR ≤ 30 mg/g;微量清蛋白尿组(MA 组, $n=48$):空腹血糖大于 8.26 mmol/L, ACR 为 30~300 mg/g;临床清蛋白尿(CP 组, $n=58$):空腹血糖大于 8.26 mmol/L, ACR ≥ 300 mg/g。另选取 40 例健康体检者为健康对照组。所有研究对象入组时均经相关检查排除肾脏不全者,其他排除标准与 DN 患者相同。

1.2 方法

1.2.1 收集研究对象基本资料 记录入组研究对象基本信息,包括性别、年龄、合并症、高血压、体质量指数(BMI)。BMI=体质量(kg)/身高(m²)。

1.2.2 检测血糖血脂水平 患者入院次日清晨空腹采集静脉血 3 mL,健康对照组体检当天空腹采集静脉血 3 mL,以 3 000 r/min,离心半径 5 cm 离心血液标本,并留取血浆。应用贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪检测各组三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、尿酸。采用德国 ACCU-CHEK 血糖仪检测各组空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hFBG)。使用放射免疫法检测空腹胰岛素(FINS)水平,计算胰岛抵抗指数(HOMA-IR),HOMA-IR=FINS $\times$ FBG/22.5。采用毛细管电泳法检测各组糖化血红蛋白

(HbA1c)。

1.2.3 采用 EILSA 法检测相关生物标志物 DN 在清晨 7:00 排空尿液后开始收集尿液,应用 ELISA 法检测胱抑素 C(Cys C)、尿清蛋白排泄率(UAER)。Cys C 试剂盒购于北京利德曼生化技术有限公司,UAER 试剂盒由研域(上海)化学试剂有限公司提供,SDF-1 试剂盒由上海丰寿实业有限公司提供,NGAL 试剂盒由上海广锐生物科技有限公司提供,Copeptin 试剂盒由北京方程生物科技有限公司提供。操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料指标均进行正态性及方差齐性检验,符合正态分布的数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验,计数资料应用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Spearman 相关分析,应用受试者工作特征(ROC)曲线分析 SDF-1、NGAL、Copeptin 在 DN 中的应用价值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象一般资料及各指标结果比较 NA 组、MA 组、CP 组 FPG、BMI、HbA1c、HOMA-IR、TG、TC、LDL-C、尿酸、Cys C、UAER、SDF-1、NGAL、Copeptin 水平高于健康对照组($P<0.05$),HDL-C 低于健康对照组($P<0.05$)。MA 组、CP 组 FPG、BMI、HbA1c、HOMA-IR、尿酸、Cys C、UAER、SDF-1、NGAL、Copeptin 水平高于 NA 组($P<0.05$),CP 组 Cys C、UAER、SDF-1、NGAL、Copeptin 水平高于 MA 组($P<0.05$)。3 个患者组的性别、年龄、糖尿病病程、高血压史等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 各组研究对象一般资料及各指标结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(n)	男/女(n/n)	年龄(岁)	高血压[$n(\%)$]	病程(年)	FPG(mmol/L)	BMI(kg/m ²)
健康对照组	40	22/18	48.69 $\pm$ 2.78	—	—	7.02 $\pm$ 1.45	25.23 $\pm$ 2.52
NA 组	52	27/25	48.02 $\pm$ 2.72	2(1.26)	3.96 $\pm$ 0.78	8.75 $\pm$ 0.56	26.98 $\pm$ 2.78
MA 组	48	26/22	48.11 $\pm$ 2.48	3(1.90)	4.02 $\pm$ 0.80	9.22 $\pm$ 0.72	28.52 $\pm$ 2.42
CP 组	58	30/28	47.96 $\pm$ 2.56	3(1.90)	3.90 $\pm$ 0.81	9.35 $\pm$ 2.89	29.12 $\pm$ 2.58
F		0.153	0.708	0.302	0.202	16.262	20.907
P		0.985	0.548	0.860	0.817	0.000	0.000

组别	例数(n)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	HOMA-IR	尿酸(mg/dL)
对照组	40	3.12 $\pm$ 1.02	3.19 $\pm$ 0.48	3.29 $\pm$ 0.82	3.72 $\pm$ 0.74	21.98 $\pm$ 2.45	2.12 $\pm$ 0.42
NA 组	52	3.69 $\pm$ 1.14	3.78 $\pm$ 0.56	3.89 $\pm$ 0.94	3.18 $\pm$ 0.66	66.98 $\pm$ 5.78	3.45 $\pm$ 0.53
MA 组	48	3.78 $\pm$ 0.95	3.82 $\pm$ 0.69	4.08 $\pm$ 0.63	3.09 $\pm$ 0.78	68.23 $\pm$ 6.12	4.68 $\pm$ 0.88
CP 组	58	3.80 $\pm$ 1.34	3.90 $\pm$ 0.72	4.10 $\pm$ 0.88	3.10 $\pm$ 0.80	69.12 $\pm$ 6.82	5.26 $\pm$ 1.02
F		3.430	11.555	8.996	6.914	69.411	15.011
P		0.018	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

组别	例数(n)	Cys C(mg/L)	UAER(μ g/min)	SDF-1(mg/mL)	NGAL(ng/mL)	Copeptin(g/L)
对照组	40	0.75 $\pm$ 0.12	11.52 $\pm$ 2.78	0.72 $\pm$ 0.12	51.85 $\pm$ 3.98	0.26 $\pm$ 0.08
NA 组	52	1.69 $\pm$ 0.36	15.98 $\pm$ 3.69	1.12 $\pm$ 0.29	178.69 $\pm$ 5.72	0.78 $\pm$ 0.21
MA 组	48	2.45 $\pm$ 0.48	112.63 $\pm$ 5.98	1.78 $\pm$ 0.34	215.33 $\pm$ 7.02	1.18 $\pm$ 0.39
CP 组	58	3.26 $\pm$ 0.59	158.96 $\pm$ 6.72	2.53 $\pm$ 0.48	295.36 $\pm$ 8.23	1.59 $\pm$ 0.52
F		28.23	101.18	261.73	109.82	119.08
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:—表示无数据

表 2 血清 SDF-1、NGAL、Copeptin 与相关指标的相关性

项目		FPG	BMI	TC	TG	LDL-C	HDL-C	HOMA-IR	血尿酸	Cys C	UAER
SDF-1	<i>r</i>	0.325	0.120	0.142	0.112	0.114	0.117	0.355	0.116	0.312	0.322
	<i>P</i>	0.001	0.563	0.711	0.689	0.512	0.447	0.000	0.539	0.008	0.005
NGAL	<i>r</i>	0.110	0.140	0.122	0.130	0.126	0.125	0.317	0.132	0.320	0.345
	<i>P</i>	0.455	0.502	0.489	0.511	0.413	0.712	0.006	0.558	0.002	0.000
Copeptin	<i>r</i>	0.116	0.115	0.126	0.114	0.129	0.145	0.137	0.158	0.342	0.310
	<i>P</i>	0.622	0.623	0.610	0.598	0.602	0.557	0.602	0.623	0.000	0.000

2.2 血清 SDF-1、NGAL、Copeptin 与相关指标的相关性 经 Spearman 单因素分析可知血清 SDF-1 与 FPG、HOMA-IR、Cys C、UAER 呈正相关($P<0.05$),NGAL 与 HOMA-IR、Cys C、UAER 呈正相关($P<0.05$),Copeptin 与 Cys C、UAER 呈正相关($P<0.05$)。见表 2。

2.3 早期 DN 多因素 Logistic 回归分析 以发生早期 DN 为因变量,以影响 DN 发生的相关因素为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 HOMA-IR、Cys C、SDF-1、NGAL、Copeptin 是 DN 发生的独立危险因素。见表 3。

表 3 早期 DN 多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准差	SE	χ^2	OR(95%CI)	<i>P</i>
HOMA-IR	0.425	0.112	0.213	3.722	1.125(1.011~4.963)	0.002
Cys C	0.556	0.145	0.369	5.442	1.856(1.326~5.126)	0.000
SDF-1	0.523	0.138	0.358	4.632	1.785(1.236~6.325)	0.005
NGAL	0.517	0.133	0.342	4.369	1.365(1.085~5.023)	0.004
Copeptin	0.563	0.145	0.359	5.789	1.224(1.002~7.526)	0.000

2.4 SDF-1、NGAL、Copeptin 在 DN 中的应用价值 经受试者工作特征(ROC)曲线分析,以 UAER >30 mg/24 h 为临界值,血清 SDF-1、NGAL、Copeptin 诊断 DN 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.842、0.812、0.752。见表 4 和图 1。

表 4 SDF-1、NGAL、Copeptin 在 DN 中的应用价值

项目	AUC	标准误	<i>P</i>	95%CI	
				下限	上限
SDF-1	0.842	0.042	<0.01	0.770	0.918
NGAL	0.812	0.045	<0.01	0.740	0.906
Copeptin	0.752	0.052	<0.01	0.690	0.898

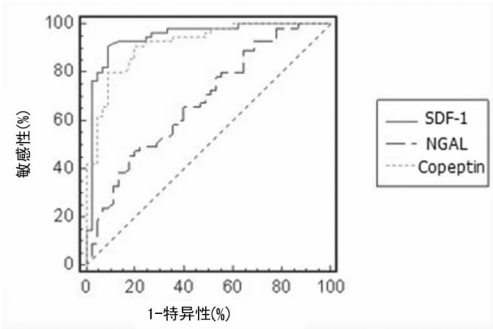


图 1 ROC 曲线

3 讨 论

DN 是由糖尿病引起的慢性疾病,患者表现为 ACR >30

mg/g 或 GFR <60 mL $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ 1.73 m $^{-2}$ 。目前对 DN 诊断的金标准为肾活检,但创伤性检查会增加患者痛苦,且不利于重复性操作。既往将 UAER 作为 DN 的诊断标准,即 UAER 为 30~300 mg/24 h 定义为早期 DN,随患者病情进展出现大量蛋白尿,一旦出现尿蛋白则提示患者肾功能逐渐下降且进展为肾衰竭及终末期肾病。因此 UAER 是早期评价 DN 的重要指标^[7-8]。但近年研究证实,仍有 23% 的 T2DM 患者 UAER 正常而 GFR <60 mL $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ 1.73 m $^{-2}$,因此单纯依靠 UAER 对 DN 的诊断仍存在一定的局限性^[9]。寻找快速、方便能预示早期肾损害的标志物对尽早发现及治疗 DN 具有重要的临床意义。

SDF-1 属于内分泌型 CXC 趋化蛋白超家族,是近年发现的具有趋化活性的细胞因子,广泛存在于心、肝、脾、肺、肾及视网膜色素上皮细胞中,可参与新生血管形成及增加血管通透性^[10]。有研究指出,DN 患者普遍存在全身微血管内皮功能损伤,局部组织缺氧,而 SDF-1 可增加机体缺氧损伤程度,促使炎性细胞迁移至组织中,并促进肾小球动脉粥样硬化^[11]。本研究 NA 组、MA 组、CP 组 SDF-1 水平高于健康对照组($P<0.05$),MA 组、CP 组 SDF-1 水平高于 NA 组($P<0.05$),CP 组 SDF-1 水平高于 MA 组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析,结果显示 SDF-1 是 DN 发生的独立危险因素,提示血清 SDF-1 水平升高可促进 DN 病情进展。其可能机制为 SDF-1 具有潜在的抗炎作用,高水平 SDF-1 能有效促进单核细胞趋化因子-1 蛋白表达,并介导机体炎症反应,而单核细胞在 DN 中广泛浸润是 DN 病情进展的重要特点,可引起细胞外基质堆积、肾小球硬化、基底膜增厚、间质纤维化,从而导致肾功能损伤。

NGAL 具有类似于转铁蛋白铁转运功能,可被原始肾小管上皮细胞吸收及再利用,通过介导铁转运可促进肾小管上皮细胞成熟^[12]。同时 NGAL 可诱导间充质细胞向肾小管上皮细胞转化,并诱导肾小管上皮细胞再生。本研究结果显示,NA 组、MA 组、CP 组 NGAL 水平高于健康对照组($P<0.05$),MA 组、CP 组 NGAL 水平高于 NA 组($P<0.05$),CP 组 NGAL 水平高于 MA 组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示 NGAL 是 DN 发生的独立危险因素,提示 NGAL 表达除了与肾功能有关外,还可能参与慢性炎性及糖脂代谢,其表达水平与慢性肾损伤病情发生及进展密切相关,在 DN 尿蛋白正常时已发现 NGAL 水平升高,可作为 DN 早期标志物^[13]。

Copeptin 属于精氨酸加压素(AVP)C 末端部分肽段,血清 Copeptin 一直被认为是冠心病生物学标志物。近年来一项研究指出,Copeptin 表达水平升高与蛋白尿的发生密切相关^[14]。Zhu 等^[15]研究报道,血清 Copeptin 水平与肾小球肥大、肾功能差、肾血流减少及蛋白尿等发生有关。Velho 等^[16]对 DN 大鼠

注射 AVP 受体拮抗剂后大鼠尿清蛋白水平显著增加,提高 AVP 受体激活可导致肾功能下降。本研究 NA 组、MA 组、CP 组 Copeptin 水平高于健康对照组 ($P<0.05$),MA 组、CP 组 Copeptin 水平高于 NA 组 ($P<0.05$),CP 组 Copeptin 水平高于 MA 组 ($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示 Copeptin 是 DN 发生的独立危险因素。说明 Copeptin 可引起肾上腺轴紊乱并导致胰岛素抵抗加重肾功能损伤;此外,肾功能下降会进一步激活交感神经系统及肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致 AVP 分泌异常,进一步加重 DN 损伤。经 ROC 曲线分析可知,UAER $>30\text{ mg}/24\text{ h}$ 为临界值,血清 SDF-1、NGAL、Copeptin 诊断 DN 的 AUC 分别为 0.842、0.812、0.752,AUC 均大于 0.7,提示血清 SDF-1、NGAL、Copeptin 在 DN 诊断中具有较高的应用价值。

综上所述,血清 SDF-1、NGAL、Copeptin 水平与早期 DN 发生密切相关,可作为 DN 早期诊断指标。

参考文献

[1] 曹迪,曹凤宏,李治国,等. 糖尿病肾病肾小管损伤机制的研究现状[J]. 中国综合临床,2014,2(1):138-140.

[2] 张伟,杨菊红,郑妙艳,等. 肾小管功能在亚临床糖尿病肾病诊断价值中的初步探讨[J]. 国际内分泌代谢杂志,2015,35(1):22-26.

[3] 曹思,吴小燕. 糖尿病肾脏病肾小管损伤研究进展[J]. 临床肾脏病杂志,2015,15(3):185-188.

[4] 王海英,杜鹃,王庆辉. 糖尿病肾病患者血清基质细胞衍生因子-1 及 25-羟维生素 D 水平的变化[J]. 中国老年学杂志,2015,2(18):5170-5171.

[5] 谢维当,喻陆,童俊容,等. 糖尿病肾病患者血清 NGAL 和 APN 的改变及其临床意义[J]. 浙江临床医学,2014,4(5):673-675.

[6] 郝海荣,张勇,程亮,等. 血清和肽素对 2 型糖尿病肾功能损害的诊断及预后判断的临床意义[J]. 安徽医药,2016,2(1):106-109.

[7] Li D, Li J, Li H, et al. Antioxidant properties of repaglinide and its protections against cyclosporine A-induced renal tubular injury[J]. Iran J Basic Med Sci, 2016, 19(7): 749-754.

[8] Erer D, Ozer A, Demirtas H, et al. Effects of alprostadil and iloprost on renal, lung, and skeletal muscle injury following hindlimb ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10(4): 2651-2658.

[9] Mahfouz MH, Assiri AM, Mukhtar MH. Assessment of neutrophil Gelatinase-Associated lipocalin (NGAL) and Retinol-Binding protein 4 (RBP4) in type 2 diabetic patients with nephropathy[J]. Biomark Insights, 2016, 11(4): 31-40.

[10] 谢君辉, 帅红霞, 张丹, 等. 高糖条件下基质细胞趋化因子 1 α 抑制人肾小管上皮细胞 IV 型胶原表达[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(10): 748-752.

[11] Takashima S, Fujita H, Fujishima H, et al. Stromal cell-derived factor-1 is upregulated by dipeptidyl peptidase-4 inhibition and has protective roles in progressive diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2016, 90(4): 783-796.

[12] 蔡雷鸣, 厉倩, 谭龙益. 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在糖尿病肾病早期诊断中的作用[J]. 检验医学, 2015, 4(6): 588-590.

[13] Mahfouz MH, Assiri AM, Mukhtar MH. Assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and retinol-binding protein 4 (RBP4) in type 2 diabetic patients with nephropathy[J]. Biomark Insights, 2016, 11(4): 31-40.

[14] 王屹屹, 张珏, 鲁传翠, 等. 血清 NGAL、Cys C 和尿 NAG 联合检测在糖尿病肾病诊断中的临床意义[J]. 检验医学, 2015, 30(11): 1096-1099.

[15] Zhu FX, Wu HL, Tu KS, et al. Serum levels of copeptin are associated with type 2 diabetes and diabetic complications in Chinese population[J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(8): 1566-1570.

[16] Velho G, Bouby N, Hadjadj S, et al. Plasma copeptin and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and albuminuria[J]. Diabetes Care, 2013, 36(11): 3639-3645.

(收稿日期:2017-02-27 修回日期:2017-05-05)

(上接第 2081 页)

药肺结核的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 18(20): 2362-2363.

[5] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2009)[J]. 中国防痨杂志, 2010, 32(4): 181-198.

[6] 赵顺现. 微卡方案治疗耐多药肺结核临床疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2015, 13(7): 927-928.

[7] 欧阳丽, 程爱国. 莫西沙星联合微卡治疗复治耐多药肺结核的临床分析[J]. 医学综述, 2014, 20(16): 3037-3039.

[8] 张纪东. 微卡联合抗痨药物治疗复治涂阳耐多药肺结核疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2013, 15(10): 1489-1490.

[9] 曾丽翔, 陈美淑, 彭东东, 等. 含左氧氟沙星加微卡化疗方案治疗耐多药肺结核疗效观察[J]. 河北医学, 2015, 15(7): 776-779.

[10] 董明清. 母牛分支杆菌佐治耐多药肺结核的效果观察

[J]. 浙江预防医学, 2011, 23(2): 26-27.

[11] 张建平. 微卡辅助治疗耐多药肺结核的临床疗效观察[J]. 中国血液流变学杂志, 2012, 13(4): 629-630.

[12] 李孝东, 李宝忠, 张俊宾, 等. 微卡联合健脾润肺丸治疗耐多药肺结核疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(5): 933-935.

[13] 黄存根. 微卡联合化学药物治疗老年耐多药肺结核的临床疗效观察[J]. 中外医学研究, 2012, 15(33): 114.

[14] 刘晓东. 微卡免疫治疗耐多药肺结核病 32 例临床疗效观察[J]. 赣南医学院学报, 2014, 30(3): 412-414.

[15] 刘德福. 左氧氟沙星联合微卡化疗方案治疗耐多药肺结核诊治体会[J]. 中外医疗, 2010, 29(19): 22-24.

(收稿日期:2017-02-14 修回日期:2017-04-10)