

论 著

2型糖尿病视网膜病变联合尿微量白蛋白/肌酐比值对糖尿病肾病的诊断价值

胡威¹, 陈光敏¹, 胡雁², 朱进³, 曾薇^{1*}¹重庆医科大学附属大学城医院肾病泌尿中心, 重庆 401331; ²重庆医科大学附属大学城医院眼科, 重庆 401331;³重庆医科大学附属临床病理诊断中心, 重庆 400016

[摘要] **目的** 分析2型糖尿病患者视网膜病变联合尿微量白蛋白/肌酐比值(ACR)对糖尿病肾病(DKD)的诊断价值。**方法** 回顾性分析2017年12月—2020年12月在重庆医科大学附属大学城医院肾病泌尿中心、内分泌科首次住院的212例2型糖尿病合并肾脏受损且行肾活检患者的临床资料。根据肾活检及眼底镜检查结果将患者分为3组: DKD+糖尿病视网膜病变(DR)组($n=96$)、DKD+非糖尿病视网膜病变(non-DR)组($n=75$)、非糖尿病肾病(non-DKD)+DR组($n=41$)。比较各组一般资料和实验室检查指标, 并分析DKD在不同程度DR分组中的发病率、DKD的危险因素及DR+ACR对DKD的诊断价值。**结果** 与DKD+DR组比较, DKD+non-DR组、non-DKD+DR组血清肌酐(Scr)、ACR明显降低, 估算肾小球滤过率(eGFR)明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且与DKD+DR组比较, non-DKD+DR组病程短, 平均动脉压(MAP)、尿素氮(BUN)、胱抑素C(Cys-C)、24h尿蛋白降低, 血清白蛋白(ALB)升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); DKD在增殖期视网膜病变(PDR)组的发病率明显高于非增殖期视网膜病变(NPDR)组, 差异有统计学意义($\chi^2=9.578, P=0.001$)。Logistic回归分析结果显示, ACR、DR、PDR是DKD的独立危险因素, 而高eGFR为保护因素($OR=0.92, P=0.004$)。ROC曲线分析结果显示, PDR+ACR可有效诊断DKD, 曲线下面积为0.88, 而NPDR+ACR对DKD的诊断价值有限, 曲线下面积仅为0.63。**结论** 在2型糖尿病患者中, DR联合ACR对确诊DKD价值有限。

[关键词] 2型糖尿病; 糖尿病视网膜病变; 尿微量白蛋白/肌酐比值**[中图分类号]** R447**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0577-7402(2021)09-0923-05**[DOI]** 10.11855/j.issn.0577-7402.2021.09.13

Value of DR combined with urinary ACR in diagnosis of diabetic nephropathy

Hu Wei¹, Chen Guang-Min¹, Hu Yan², Zhu Jin³, Zeng Wei^{1*}¹Department of Nephrotic and Urology, the University Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China²Department of Ophthalmology, the University Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China³Clinicopathological Diagnosis Center of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

*Corresponding author, E-mail: zw229004195@yeah.net

This work was supported by the Hospital Management Project of Young Crop of Affiliated University Town Hospital of Chongqing Medical University (2019LC06)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical value of diabetic retinopathy (DR) indicators combined with urinary microalbumin/creatinine ratio (ACR) in diagnosis of diabetic kidney disease (DKD) for patients with type 2 diabetes. **Methods** The clinical data were retrospectively analyzed of 212 patients with type 2 diabetes mellitus complicated with kidney damage and firstly hospitalized and undergone renal biopsy in the Department of Nephropathy and Urology, the University Town Hospital of Chongqing Medical University during December 2017 to December 2020. According to the results of renal biopsy and ophthalmoscopy, all the subjects were assigned into DKD+DR group ($n=96$), DKD+non-DR group ($n=75$) and non-DKD+DR group ($n=41$). The general data and laboratory indexes of each group were collected and compared. The morbidity of DKD in different degrees of DR groups, risk factors for DKD and the diagnostic value of DR+ACR to DKD were analyzed. **Results** The levels of serum creatinine (Scr) and ACR were obviously lower, but the glomerulus filtering rate (eGFR) was markedly higher in DKD+non-DR group and non-DKD+DR group than in DKD+DR group with statistically significant difference ($P<0.05$); Compared with that in DKD+DR group, shorter disease course, decreased levels of mean arterial pressure (MAP), blood urea nitrogen

[基金项目] 重庆医科大学附属大学城医院青苗计划(2019LC06)**[作者简介]** 胡威, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事糖尿病肾病的临床研究**[通信作者]** 曾薇, E-mail: zw229004195@yeah.net

(BUN), cystatin C (Cys-C) and 24 h urinary protein, and higher level of serum albumin (ALB) were in non-DKD+DR group with statistically significant difference ($P<0.05$); The morbidity ratio of DKD was obviously higher in proliferative diabetic retinopathy (PDR) group than in non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) group with significant difference ($\chi^2=9.578, P=0.001$). Logistic regression analysis showed that ACR, DR and PDR were the independent risk factors for DKD, while high eGFR was a protective factor ($OR=0.92, P=0.004$). ROC curve analysis revealed that PDR+ACR may effectively diagnose DKD with AUC of 0.88, while NPDR+ACR only have a limited diagnostic value for DKD with AUC of only 0.63. **Conclusion** DR combined with urinary ACR may contribute a limited value in diagnosis of DKD for patients with type 2 diabetes.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; diabetic retinopathy; urinary microalbumin/creatinine ratio

2017年国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)发布的数据显示全球约有4.25亿成人患糖尿病, 预计到2045年可能达到6.29亿^[1], 糖尿病导致的并发症也迅速增多^[2-3]。肾脏和视网膜是最重要的糖尿病受损靶器官, 我国2017年的数据显示, 成人糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)患病率为10.4%^[4], 在终末期肾病(ESRD)中占40%^[5], 因此对其早期诊断尤为重要。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是临床诊断DKD的常用指标之一^[6-8]。既往对于DKD的诊断, DR及尿微量白蛋白/肌酐比值(ACR)是重要的依据, 但随着肾活检的普及, 临床医师尤其是肾内科医师逐渐意识到, 糖尿病的靶器官损害存在不匹配的情况, 且国外的研究已经证实DKD与DR表现存在不一致性, 经典的ACR与DR并非DKD的确切诊断指标^[9-10]。因此, 本研究分析了DKD在不同DR分组中的发病率、DKD的危险因素、DR+ACR对DKD的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入2017年12月—2020年12月在重庆医科大学附属大学城医院肾病泌尿中心、内分泌科首次住院的2型糖尿病且合并肾脏受损的患者212例, 根据肾活检及眼底镜检查结果分为3组: DKD+DR组($n=96$)、DKD+非糖尿病视网膜病变(non-DR)组($n=75$)、非糖尿病肾病(non-DKD)+DR组($n=41$)。DR由眼科高年资医师根据眼底镜检查结果确诊^[11]。纳入标准: (1)符合WHO 2型糖尿病的诊断^[12]; (2)实验室检查提示肾脏功能受损($ACR>30\text{ mg/g}$), 有肾活检指征, 并完善肾活检^[13]。排除标准: (1)其他类型的糖尿病; (2)疾病急性期的血糖应激性增高; (3)已经接受透析治疗和(或)移植肾; (3)存在泌尿系感染及梗阻; (4)眼底镜窥视不清和失明, 如出血、严重白内障; (5)全身感染性疾病、重度的心肺功能不全或明确的肿瘤病史^[14]。本研究通过重庆医科大学伦理委员会批准(批号: LL-202120), 患者均签署知情同意书。

1.2 临床资料收集 收集患者性别、年龄、糖尿病病程、体重指数(BMI)、平均动脉压(MAP)、

血红蛋白(Hb)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、估算肾小球滤过率(eGFR)、尿酸(UA)、胱抑素C(Cys-C)、ACR、24h尿蛋白定量。eGFR采用慢性肾脏病流行病学合作研究公式(CKD-EPI)进行计算^[15-16]。所有患者入院次日清晨抽静脉血(均空腹8h以上), 全自动生化分析仪测定ACR、Scr、UA、BUN、Cys-C等生化指标, 尿蛋白检测采用放射免疫法。

1.3 诊断标准 DKD病理诊断及分级根据国际肾脏病理学会(RPS)在2010年发表的DKD分级方案^[17]。

I级: 电镜下基底膜增厚, 光镜轻微非特异性改变; II级: 光镜下系膜轻度增宽(IIA), 或系膜严重增宽但无结节硬化(K-W结节)(IIB); III级: 至少有1个K-W结节且无IV级改变; IV级: 超过50%的球性肾小球硬化症, 且临床或病理学证据表明硬化症可归因于DKD。DR病变分期: 采用糖尿病视网膜病变早期治疗研究(ETDRS)分类系统^[18], 分为非增殖期视网膜病变(NPDR)、增殖期视网膜病变(PDR)。其中NPDR分为I期轻度非增生期、II期中度非增生期、III期重度非增生期, PDR分为IV期增生早期、V期纤维增生期、VI期增生晚期。

1.4 指标分析 比较各组一般资料和实验室检查指标, 比较DKD在不同程度DR分组中的发病率, 筛查DKD的危险因素, 并分析DR+ACR、NPDR+ACR、PDR+ACR对DKD的诊断价值。

1.5 统计学处理 采用SPSS 20.0统计软件进行分析。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, 多组间比较若符合正态分布则采用方差分析, 非正态分布各组间比较采用Kruskal-Wallis检验; 计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用Pearson或Spearman进行相关分析; 采用ROC曲线分析DR联合ACR评估DKD的曲线下面积、敏感性、特异性。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床特征比较 与DKD+DR组比较, DKD+non-DR组、non-DKD+DR组Scr、ACR明显降低, eGFR明显升高, 差异均有统计学意义

($P < 0.05$); 且与DKD+DR组比较, non-DKD+DR组病程短, MAP、BUN、Cys-C、24 h尿蛋白明显降低, ALB明显升高, 差异均有统计学意义

($P < 0.05$); 各组患者年龄、性别、BMI、HB、UA差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 DKD与DR病变性质的关系 PDR组DKD

表1 2型糖尿病合并肾脏受损患者各组临床特征比较

Tab.1 Comparison of the clinical characteristics among the patients in each group with type 2 diabetes complicated with renal injury

项目	DKD+DR组(n=96)	DKD+NDR组(n=75)	non-DKD+DR组(n=41)
性别(男/女, 例)	46/50	31/44	17/24
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.7 ± 12.9	57.6 ± 11.8	55.7 ± 9.7
病程(月, $\bar{x} \pm s$)	101 ± 4.3	96 ± 5.5	59 ± 3.7 ⁽¹⁾
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.7 ± 2.6	23.5 ± 2.5	24.8 ± 2.2
MAP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	118 ± 21	110 ± 18	89 ± 17 ⁽¹⁾
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	112 ± 18	119 ± 20	116 ± 21
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	34.4 ± 6.6	36.8 ± 8.6	39.5 ± 5.6 ⁽¹⁾
HbA _{1c} (%, $\bar{x} \pm s$)	8.9 ± 1.9	8.3 ± 2.1	8.4 ± 2.5
UA (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	449.4 ± 81.3	438.8 ± 102.2	413.6 ± 90.4
BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	7.9 ± 2.5	6.3 ± 3.7	4.8 ± 3.0 ⁽¹⁾
Scr(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	136.5 ± 21.1	88.4 ± 25.5 ⁽¹⁾	79.5 ± 36.8 ⁽¹⁾
eGFR[ml/(min·1.73 m ²), $\bar{x} \pm s$]	66.7 ± 15.3	96.8 ± 29.8 ⁽¹⁾	103.5 ± 24.8 ⁽¹⁾
Cys-C(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	2.36 ± 1.22	1.82 ± 0.92	1.66 ± 0.82 ⁽¹⁾
ACR(mg/g, $\bar{x} \pm s$)	781.5 ± 164.9	499.6 ± 189.6 ⁽¹⁾	381.5 ± 264.9 ⁽¹⁾
24 h尿蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	2.36 ± 1.88	1.81 ± 2.21	1.51 ± 1.33 ⁽¹⁾

BMI. 体重指数; MAP. 平均动脉压; Hb. 血红蛋白; ALB. 血清白蛋白; HbA_{1c}. 糖化血红蛋白; UA. 尿酸; BUN. 尿素氮; Scr. 血肌酐; eGFR. 估算肾小球滤过率; ACR. 尿微量白蛋白/肌酐比值; Cys-C. 胱抑素C; 与DKD+DR组比较, (1) $P < 0.05$ 。

的发病率为81.58%(62/76), 明显高于NPDR组[55.73%(34/61)], 差异有统计学意义($\chi^2 = 9.578$, $P = 0.001$)。

2.3 Logistic回归筛选DKD的危险因素 Logistic回归单因素分析结果显示, 病程、MAP、ACR、DR、PDR均为DKD的危险因素, 而eGFR是DKD的保护因素($OR = 0.93$, $P = 0.001$)。Logistic回归多因素分析结果显示, ACR、DR、PDR为DKD的独立危险因素, 而eGFR仍为保护因素($OR = 0.92$, $P = 0.004$)(表2)。

2.4 ROC曲线评估DR+ACR、NPDR+ACR、PDR+ACR对DKD的诊断价值 ROC曲线分析结果显示, PDR+ACR能有效诊断DKD, 曲线下面积为0.88($P = 0.000$), 其敏感性和特异性分别为84.6%、81.6%; 而DR+ACR、NPDR+ACR对DKD的诊断价值有限(图1、表3)。

3 讨论

DKD及DR是2型糖尿病的常见并发症, 两者在发病机制和病理改变方面存在诸多相似之处, 如毛细血管基底膜增厚、内皮细胞增生、微动脉瘤形成等^[19-20]。但近年来国内外有研究发现, 虽然两者的确切发病机制尚未明确, 但两者之间存在不同的致病机制^[21], 具有发病异质性^[22-23]。例如, 李明等^[24]针对120例DKD患者的回顾性研究发现, DR有助于

表2 Logistic回归分析糖尿病肾病的危险因素

Tab.2 Logistic regression analysis of the risk factors of DKD

因素	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
性别	1.23(0.98~3.68)	0.113		
病程	1.79(1.23~2.94)	0.043	1.17(0.70~1.88)	0.217
MAP	1.64(0.92~2.68)	0.047	1.07(0.63~1.70)	0.357
HbA _{1c}	0.88(0.77~0.98)	0.076		
ALB	0.83(0.54~0.97)	0.081		
UA	1.15(1.08~2.17)	0.183		
eGFR	0.93(0.85~0.97)	0.001	0.92(0.90~0.99)	0.004
ACR	3.18(1.51~4.77)	0.000	2.11(1.36~3.58)	0.007
DR	2.30(2.02~4.57)	0.001	1.83(1.18~4.62)	0.037
NPDR	1.55(1.17~3.51)	0.077		
PDR	4.58(1.71~8.77)	0.000	2.91(1.26~4.58)	0.000

MAP. 平均动脉压; ALB. 血清白蛋白; HbA_{1c}. 糖化血红蛋白; UA. 尿酸; eGFR. 估算肾小球滤过率; ACR. 尿微量白蛋白/肌酐比值; DR. 糖尿病视网膜病变; NPDR. 非增殖期视网膜病变; PDR. 增殖期视网膜病变; OR. 比值比

DKD的临床诊断, 但也存在误诊的风险, 对糖尿病合并肾脏疾病的精确诊断需依赖肾活检。Sacks等^[25]发现, 2型糖尿病患者中仅有48%的DR同时合并DKD。临床上, 两者的发病异质性可能与检测病变的方法、发病基因的易感性及参与发病的细胞因子不同等有关^[26]。

本研究发现, non-DKD+DR组与DKD+DR组在病程、MAP、ALB、BUN、Cys-C、24 h尿蛋白方面

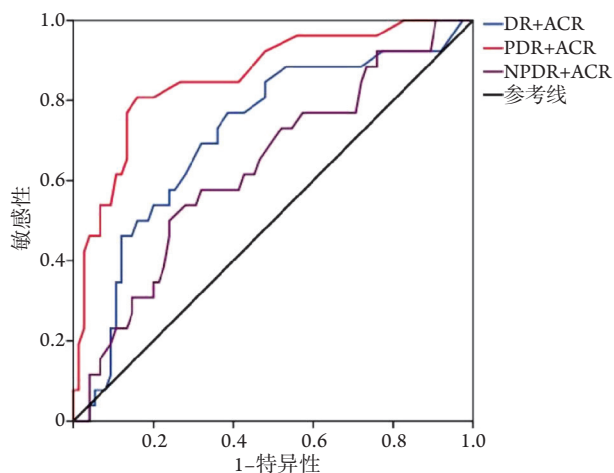


图1 ROC曲线分析DR+ACR、NPDR+ACR、PDR+ACR对DKD的诊断价值

Fig.1 Effect of DR+ACR, NPDR+ACR and PDR+ACR in diagnosis of DKD (ROC curve)

DR. 糖尿病视网膜病变; ACR. 尿微量白蛋白/肌酐比值; NPDR. 非增殖期视网膜病变; PDR. 增殖期视网膜病变

表3 DR+ACR、NPDR+ACR、PDR+ACR对DKD的诊断价值

Tab.3 The diagnostic value of DR+ACR, NPDR+ACR and PDR+ACR for DKD

组别	截断值	敏感性	特异性	最大曲线下面积	P
DR+ACR	-1.26	76.9%	75.0%	0.79	0.000
PDR+ACR	-1.60	84.6%	81.6%	0.88	0.000
NPDR+ACR	-1.08	83.0%	40.0%	0.63	0.086

DR. 糖尿病视网膜病变; NPDR. 非增殖期视网膜病变; PDR. 增殖期视网膜病变; ACR. 尿微量白蛋白/肌酐比值

差异有统计学意义,提示DKD合并DR的患者病程长,实验室指标差,病变严重;且增殖期PDR组中的DKD发病率明显高于NPDR组。本研究进一步通过logistics单因素及多因素分析筛选了DKD的危险因素,发现虽然DR、PDR仍为DKD的独立危险因素,但NPDR不是DKD的独立危险因素。目前临床上无创诊断DKD的方法为DR+ACR,因此,本研究采用ROC曲线分别评估了DR+ACR、NPDR+ACR、PDR+ACR对DKD的诊断价值,结果显示PDR+ACR对DKD的诊断价值最大,DR+ACR次之,而NPDR+ACR对DKD诊断价值不大。

临床上,2型糖尿病患者常合并蛋白尿,伴或不伴DR,此时如果不积极行肾穿刺活检,单纯按照DKD来治疗,则往往会延误治疗时机,造成不可挽救的结果^[27]。本研究结果显示,non-DKD的患病率为19.3%(41/212),与既往报道^[28]一致;在41例non-DKD患者中,16例(39.0%)以IgAN为主,这与既往其他中心研究发现non-DKD最常见的是膜性肾病(40.8%)、其次才是IgAN(19.8%)^[29]不同,

可能与本中心样本量较少有关。虽然本研究发现PDR+ACR对DKD的诊断价值较大,但仍有一定的漏诊率;而早期NPDR+ACR对DKD的诊断价值有限,误诊率极高^[30]。由于DKD与non-DKD的治疗及预后存在巨大差异,因此,当DM患者突然出现大量蛋白尿时,不能仅靠有无DR以及糖尿病病程来判断是否为DKD,采用肾活检确诊DKD仍具有重要价值^[31]。此外,本研究还存在一定局限性:为单中心回顾性研究,且未对DN及DR的发病机制进行深入分析。

综上所述,本研究通过回顾性分析DKD与DR的相互关系、DKD的危险因素及DR+ACR对DKD的诊断价值发现,在临床工作中,当2型糖尿病患者出现蛋白尿时,不能仅因其合并DR即诊断该患者为DKD,其确诊仍需依靠肾活检这一有创检查。未来亟需对DKD和DR的发病机制进行深入研究,探明其异质性,通过大量的多中心队列研究使越来越多的生物标志物得到验证,最终实现通过无创性方法诊断DKD的目标。

【参考文献】

- [1] Cho NH, Shaw JE, 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.
- [2] Bai CY, Weng ZY, Xiao C, et al. Research progress on the relationship of mitochondrial dysfunction to diabetic vascular complications[J]. Med J Chin PLA, 2020, 45(3): 323-329. [白春响,翁稚颖,肖创,等.线粒体功能障碍与糖尿病血管并发症关系研究进展[J].解放军医学杂志,2020,45(3): 323-329.]
- [3] Jiang F, Liu Y, Ren LJ, et al. Correlation between chronic complications of type 2 diabetes mellitus and obstructive sleep apnea syndrome[J]. Chin J Pract Intern Med, 2019, 39(11): 977-980. [姜菲,刘岩,任丽珏,等.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与2型糖尿病慢性并发症的相关性研究[J].中国实用内科杂志,2019,39(11): 977-980.]
- [4] Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 Edition)[J]. Chin J Diabetes Mellit, 2018, 10(1): 4-67. [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.]
- [5] Keri KC, Samji NS, Blumenthal S. Diabetic nephropathy: newer therapeutic perspectives[J]. J Community Hosp Intern Med Perspect, 2018, 8(4): 200-207.
- [6] Li ZC, Chen JB, Zhang HB, et al. Plasma proteomics research in patients with diabetic retinopathy[J]. Med J Chin PLA, 2019, 44(1): 42-50. [李志琛,陈建斌,张华北,等.糖尿病视网膜病变血浆差异蛋白分析[J].解放军医学杂志,2019,44(1): 42-50.]
- [7] Li ZC, Chen JB, Zhang HB, et al. Plasma proteomics research in patients with diabetic retinopathy[J]. Med J Chin PLA, 2019, 44(1): 42-50. [李志琛,陈建斌,张华北,等.糖尿病视网膜病变血浆差异蛋白分析[J].解放军医学杂志,2019,44(1): 42-50.]

- [8] Qin J, Fu TT, Qin GJ, *et al.* Evaluation of artificial intelligence system in screening diabetic retinopathy at grass roots level[J]. Clin J Med Offic, 2020, 48(7): 815-816. [秦洁, 付婷婷, 秦桂娟, 等. 人工智能系统在基层糖尿病视网膜病变筛查中应用价值评价[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(7): 815-816.]
- [9] Said SM, Nasr SH. Silent diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2016, 90(1): 24-26.
- [10] Christensen PK, Larsen S, Horn T, *et al.* Causes of albuminuria in patients with type 2 diabetes without diabetic retinopathy[J]. Kidney Int, 2000, 58(4): 1719-1731.
- [11] Heng LZ, Comyn O, Peto T, *et al.* Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments[J]. Diabet Med, 2013, 30(6): 640-650.
- [12] Alshahrani S, Aldossari K, Al-Zahrani J, *et al.* Interpretation of semen analysis using WHO 1999 and WHO 2010 reference values: Abnormal becoming normal[J]. Andrologia, 2018, 50(2). doi: 10.1111/and.12838.
- [13] Ma YC, Zuo L, Chen JH, *et al.* Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(10): 2937-2944.
- [14] Mao KW, Lin BM, Feng B. Retrospective analysis of the heterogeneity of type 2 diabetic nephropathy and diabetic retinopathy[J]. Chongqing Med J, 2020, 49(11): 1813-1816, 1820. [毛科文, 凌邦敏, 冯兵. 2型糖尿病肾病与糖尿病视网膜病变变异性的回顾性分析[J]. 重庆医学, 2020, 49(11): 1813-1816, 1820.]
- [15] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(9): 604-612.
- [16] Ren Y, Ba Y, Li SH, *et al.* Application of CKD-EPI and MDRD estimation equations for glomerular filtration rate in chronic kidney disease[J]. Chin Gen Prac, 2012, 15(14): 1586-1589, 1593. [任颖, 巴雅, 李素华, 等. CKD-EPI与MDRD肾小球滤过率评估公式在慢性肾脏病患者中的适用性研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(14): 1586-1589, 1593.]
- [17] Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, *et al.* Pathologic classification of diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(4): 556-563.
- [18] Solomon SD, Goldberg MF. ETDRS grading of diabetic retinopathy: still the gold standard?[J]. Ophthalmic Res, 2019, 62(4): 190-195.
- [19] Feng YP, Luo XX, Wang H, *et al.* Research progress on relationship between diabetic nephropathy related indexes and type II diabetic retinopathy[J]. Chin J Tradit Chin Ophthalmol, 2017, 27(5): 347-349. [冯玉沛, 罗向霞, 王晗, 等. 糖尿病肾病相关检验指标与2型糖尿病视网膜病变的相关性研究进展[J]. 中国中医眼科杂志, 2017, 27(5): 347-349.]
- [20] Zou GM, Zhang NR, Gao HM, *et al.* Correlation between type 2 diabetic nephropathy and retinopathy[J]. J Clin Nephrol, 2015, 15(4): 208-211. [邹古明, 张念荣, 高红梅, 等. 2型糖尿病肾病和糖尿病性视网膜病变的相关性研究[J]. 临床肾脏病杂志, 2015, 15(4): 208-211.]
- [21] Yan L, Liu Y, Zhang HB, *et al.* Plasma proteomics study in patients with diabetic retinopathy and diabetic nephropathy[J]. Shanghai Med J, 2019, 42(7): 424-427. [阎利, 刘颖, 张华北, 等. 糖尿病视网膜病变伴糖尿病肾病患者的血浆蛋白质组学研究[J]. 上海医学, 2019, 42(7): 424-427.]
- [22] Miller MR, Raftis JB, Langrish JP, *et al.* Inhaled nanoparticles accumulate at sites of vascular disease[J]. ACS Nano, 2017, 11(5): 4542-4552.
- [23] Wang F, Ni SS, Liu H. Pollutational haze and COPD: etiology, epidemiology, pathogenesis, pathology, biological markers and therapy[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(1): E20-E30.
- [24] Li M, Li CM, Ye ZC, *et al.* Clinicopathological and prognostic study of type 2 diabetes mellitus patients with renal disease[J]. J Sun Yat-Sen Univ (Med Sci), 2020, 41(5): 788-794. [李明, 李灿明, 叶增纯, 等. 2型糖尿病患者合并肾脏疾病的临床病理及预后[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2020, 41(5): 788-794.]
- [25] Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, *et al.* Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries[J]. Circulation, 2014, 129(9): 999-1008.
- [26] Cheng HM, Zhang L, Chen XM. Advances in research on the relationship between diabetic nephropathy and diabetic retinopathy[J]. Chin J Kidney Dis Invest, 2019, 8(2): 85-90. [成海梅, 张利, 陈香美. 糖尿病肾病与糖尿病视网膜病变的相关性研究进展[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2019, 8(2): 85-90.]
- [27] Chinese Society of Endocrinology. Expert consensus on the clinical diagnosis of diabetic kidney disease in China[J]. Clin J Endocrinol Metab, 2015, 31(5): 379-385. [中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5): 379-385.]
- [28] Liang S, Li Q, Zhu HY, *et al.* Clinical factors associated with the diagnosis and progression of diabetic nephropathy[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70(1): 9-15.
- [29] Liu D, Huang T, Chen N, *et al.* The modern spectrum of biopsy-proven renal disease in Chinese diabetic patients-a retrospective descriptive study[J]. Peer J, 2018, 6: e4522.
- [30] American Diabetes Association. 15. diabetes advocacy: Standards of medical care in diabetes-2018[J]. Diabetes Care, 2018, 41(Suppl 1): S152-S153.
- [31] Microvascular Complications Group of Chinese Diabetes Association. Chinese clinical practice guideline of diabetic kidney disease[J]. Chin J Diabetes Mellit, 2019, 11(1): 15-28. [中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15-28.]

(收稿日期: 2021-05-14; 修回日期: 2021-07-12)

(责任编辑: 张小利)