

2 型糖尿病肾病与糖尿病视网膜病变异质性的回顾性分析

毛科文¹, 凌邦敏², 冯 兵^{1△}

(1. 陆军军医大学第二附属医院肾内科, 重庆 400037; 2. 重钢总医院超声科 400081)

[摘要] **目的** 探讨糖尿病肾病(DN)与糖尿病视网膜病变(DR)的异质性。**方法** 回顾性分析 2011 年 11 月至 2018 年 3 月在陆军军医大学第二附属医院肾内科和内分泌科首次住院的 429 例 2 型糖尿病患者的临床资料,分为 DN+DR 组 120 例, DN 组 96 例, DR 组 54 例, DM 组 159 例。观察各组一般资料和实验室指标,分析 DN 和 DR 的影响因素。**结果** 与 DN 组和 DR 组比较, DN+DR 组患者收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、尿酸(UA)、胱抑素 c(Cys-c)、24 h 尿蛋白、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖尿病周围神经病变(DPN)患病率升高,肾小球滤过率(eGFR)降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 DR 组比较, DN 组患者 DBP、UA、Cys-c、24 h 尿蛋白、TC、LDL-C 升高, eGFR 降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 DN 组比较, DN+DR 组患者在球性硬化比例、重度肾小管损害、重度肾间质损害、毛细血管腔 K-W 结节、重度间质血管病变方面更为严重($P < 0.05$)。DN 的危险因素与性别、年龄、DR 分期、eGFR、TC、三酰甘油(TG)相关($P < 0.05$), DR 的危险因素与病程、DN 分级、DPN、DBP、eGFR 相关($P < 0.05$)。**结论** DN 与 DR 存在发病异质性, DR 并不能很好地预测 DN 的发生。

[关键词] 糖尿病肾病; 糖尿病视网膜病变; 肾脏活检; 异质性; 危险因素**[中图法分类号]** R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)11-1813-04

Retrospective analysis of heterogeneity between type 2 diabetic nephropathy and diabetic retinopathy

MAO Kewen¹, LING Bangmin², FENG Bing^{1△}

(1. Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Department of Ultrasound, Chonggang General Hospital, Chongqing 400081, China)

[Abstract] **Objective** To study the heterogeneity between diabetic nephropathy (DN) and diabetic retinopathy (DR) by retrospectively analysis. **Methods** A retrospective analysis was made of 429 patients with type 2 diabetes who were hospitalized for the first time in the department of nephrology and endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University from November 2011 to March 2018, including 120 patients in the DN+DR group, 96 patients in the DN group, 54 patients in the DR group, and 159 patients in the DM group. The general data and laboratory indexes of each group were observed, and the influencing factors for DN and DR were analyzed. **Results** Compared with the DN and DR group, the DN+DR group had higher prevalence of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), blood uric acid(UA), Cystatin-C (Cys-c), 24 h urinary protein, total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and diabetic peripheral neuropathy (DPN) and lower glomerular filtration rate (eGFR), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the DR group, the DN group had higher DBP, UA, Cys-c, 24 h urinary protein, TC, LDL-C and lower eGFR, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the DN group and the DN+DR group, the latter group was more serious in spheric sclerosis ratio, tubule damage, renal interstitial damage, capillary lumen K-W nodules and interstitial vascular lesions ($P < 0.05$). Risk factors for DN were correlated with gender, age, DR stage, eGFR, TC and triglyceride (TG) ($P < 0.05$). The risk factors for DR were correlated with the course of disease, DN grading, DPN, DBP, eGFR ($P < 0.05$). **Conclusion** There was heterogeneity between DN and DR, but DR could not predict the occurrence of DN.

[Key words] diabetic nephropathy; diabetic retinopathy; renal biopsy; heterogeneity; risk factors

2017 年我国数据显示 18 岁以上人群糖尿病 (DM) 患病率为 10.4%^[1], 并且呈上升趋势, 患者 DM 患病知晓率和控制达标率极低, 造成大量 DM 患者在疾病进展期合并严重的微血管并发症, 其中糖尿病肾病 (DN) 与糖尿病视网膜病变 (DR) 患病率居高不下, 是我国慢性肾脏病及致盲的重要基础疾病^[2]。以往研究认为 DN 和 DR 均为 DM 的微血管并发症, 应该有比较一致的发病机制, 因此, 可以相互作为临床诊断预测因子。DR 被美国改善全球肾脏病预后组织 (KDOQI) 推荐作为 2 型糖尿病肾病的诊断依据之一, 但在临床实践中经病理证实为 DN 的患者中仍有较多并未合并 DR, 说明 DN 和 DR 的发病存在异质性, 潜在的病理机制可能不完全一致。国外越来越多的临床流行病学研究发现, 经典的尿蛋白和 DR 并非 DN 的敏感诊断指标^[3-5], 肾活检仍然是 DN 诊断的金标准^[6], 然而其有创性操作导致长期存在争议。本研究分析 DN 与 DR 发病的危险因素、患病率及相互关系, 为寻找 DN 无创诊断新指标提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2011 年 11 月至 2018 年 3 月在陆军军医大学第二附属医院肾内科和内分泌科首次住院的 2 型糖尿病患者 429 例, 其中 DN+DR 组 120 例, DN 组 96 例, DR 组 54 例, DM 组 159 例。2 型糖尿病的诊断依据 WHO 关于 2 型糖尿病诊断标准^[7], DN 诊断必须根据肾活检明确符合 DN 病理改变^[8], DR 诊断由眼科老年资医师根据眼底镜检查确诊。糖尿病周围神经病变 (DPN) 的诊断标准: 有肢端疼痛、麻木或感觉异常等临床症状, 5 项检查 (踝反射、针刺痛觉、震动觉、压力觉、温度觉) 中任意 1 项异常; 对于无临床症状者, 需 5 项检查中任意 2 项异常, 临床可诊断为 DPN。排除标准: (1) 其他类型的糖尿病; (2) 处于糖尿病急性并发症尚未纠正; (3) 全身感染性疾病及严重水肿; (4) 接受透析治疗及移植肾, 有泌尿系感染及梗阻; (5) 白内障眼底镜窥视不清和失明; (6) DN 合并其他病理类型肾病。本研究通过医院伦理委员会的批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料采集

记录患者年龄、病程、DR 分期、DN 分级、DPN、体质量指数 (BMI)、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹血糖 (FPG)、肾小球滤过率 (eGFR)、尿酸 (UA)、胱抑素 c (Cys-c)、尿白蛋白肌酐比 (UACR)、24 h 尿蛋白、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、肾脏病理结果。eGFR 的计算采用中国患者的肾脏病膳食改良试验公式 (MDRD)^[8]。所有患者的病理切片均由两名病理医师进行独立阅片, 结果不一致时再次阅片, 直至达成一致诊断。用

VPT-I 震动感觉阈值检测仪 (北京奥尔华泰科技有限公司) 评估周围神经病变情况。

1.2.2 DR 病变分期

使用眼底镜或荧光造影诊断 DR, 根据 2002 年糖尿病性视网膜病变国际临床分级标准进行分期, 分为非增殖期视网膜病变 (NPDR) 与增殖期视网膜病变 (PDR)。根据散瞳眼底检查所见将 NPDR 分为轻、中、重度。轻度 NPDR: 仅有微动脉瘤; 中度 NPDR: 微动脉瘤, 存在轻于重度 NPDR 的表现; 重度 NPDR (出现下列任一改变但无 PDR 表现): (1) 任一象限中有多于 20 处视网膜内出血; (2) 在 2 个以上象限有静脉串珠样改变; (3) 在 1 个以上象限有明显的视网膜内微血管异常。PDR 眼底表现 (出现以下一种或多种改变): 新生血管形成、玻璃体积血或视网膜前出血。

1.2.3 DN 病理特点及分级

根据 2010 年国际肾脏病理学会提出的 DN 病理分级。I 级: 光镜轻微非特异性改变, 电镜下基底膜增厚; II a 级: >25% 的系膜轻度增宽, 系膜增生面积小于毛细血管袢面积; II b 级: >25% 的系膜严重增宽, 系膜增生面积小于毛细血管袢面积; III 级: 至少 1 个结节硬化 (K-W 结节); IV 级: 50% 的肾小球有进展性糖尿病性肾小球硬化。肾小管间质间质纤维化及肾小管萎缩、间质炎症的程度评分, 肾血管损伤按血管透明变性 & 大血管硬化的程度评分。

1.2.4 生化指标检测

所有患者空腹 8 h 以上, 次日清晨抽静脉血, 采用氧化酶法测定血清肌酐 (Scr), 高效液相色谱法测定 HbA1c, 全自动生化分析仪测定 FPG、TC、LDL-C、TG 等生化指标; 尿蛋白检测采用放射免疫法。血尿: 离心沉淀尿中每高倍镜视野不少于 3 个红细胞, 或非离心尿液超过 1 个或 1 h 尿红细胞计数超过 10 万, 或 12 h 尿沉渣计数超过 50 万; 肾功能不全: eGFR ≤ 60 mL \cdot min⁻¹ \cdot 1.73 m⁻²; 高血压: SBP ≥ 140 mm Hg 或 DBP ≥ 90 mm Hg; 高血脂: TC ≥ 5.17 mmol/L 或 TG ≥ 2.3 mmol/L。

1.3 统计学处理

采用 SPSS16.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用方差分析和 *t* 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验; 采用 Pearson 相关分析或 Spearman 相关分析, 多因素采用非条件 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者一般资料及实验室指标比较

各组患者性别、年龄、病程、SBP、DBP、HbA1c、FPG、eGFR、UA、Cys-C、24 h 尿蛋白、TC、LDL-C 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 DN 组和 DR 组比较, DN+DR 组 SBP、DBP、UA、Cys-c、24 h 尿蛋白、TC、LDL-C 升高, eGFR 降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 DR 组比较, DN 组 DBP、UA、Cys-c、

表 1 各组患者一般资料及实验室指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	DN+DR 组(n=120)	DN 组(n=96)	DR 组(n=54)	DM 组(n=159)	P
男(%)	47.3	62.6	54.3	58.6	0.001
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	59.2±9.0	58.7±11.8	54.3±11.4	50.2±8.9	<0.001
病程($\bar{x} \pm s$,年)	8.7±5.2	5.9±4.8	8.7±6.3	6.4±4.1	<0.001
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	24.6±3.2	25.0±3.6	25.1±3.9	24.1±2.6	0.710
SBP($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	156±23	141±23 ^a	140±17 ^a	146±16	<0.001
DBP($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	86±12	82±12 ^a	74±12 ^a	76±10	<0.001
HbA1c($\bar{x} \pm s$,%)	8.0±2.0	7.8±1.7	8.9±2.4	8.6±1.2	<0.001
FPG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	7.8±3.9	7.8±3.5	11.0±6.5	10.6±4.3	<0.001
eGFR($\bar{x} \pm s$,mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	71.2±46.0	104.2±71.0 ^a	115.1±51.0 ^a	110.4±42.0	<0.001
UA($\bar{x} \pm s$,μmol/L)	394.8±95.0	369.4±102.5 ^a	345.2±112.9 ^a	338.6±102.6	0.012
Cys-C($\bar{x} \pm s$,mg/L)	2.02±0.92	1.65±1.20 ^a	1.43±0.96 ^a	1.06±0.42	<0.001
UACR($\bar{x} \pm s$,mg/g)	695.7±153.9	535.1±161.2	16.3±4.1	10.2±3.4	0.343
24 h 尿蛋白($\bar{x} \pm s$,g)	2.29±1.29	1.14±3.25 ^a	0.08±0.02 ^a	0.09±0.00	<0.001
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.90±1.75	5.44±1.60 ^a	4.85±1.44 ^a	3.62±1.02	0.001
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.00±1.20	2.55±2.69	2.58±2.74	1.80±1.00	0.110
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	3.56±1.29	3.15±1.12 ^a	2.69±0.98 ^a	2.21±0.42	<0.001
HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	0.98±0.62	0.76±0.46	0.89±0.24	0.79±0.25	0.215

^a: P<0.05,与 DN+DR 组比较。

24 h 尿蛋白、TC、LDL-C 升高,eGFR 降低,差异有统计学意义(P<0.05)。各组患者 BMI、UACR、TG、HDL-C 差异无统计学意义(P>0.05),见表 1。

2.2 各组患者肾功能不全、高血压、高血脂、DPN 患病情况

各组患者肾功能不全、高血压、高血脂、DPN 患病率差异有统计学意义(P<0.05)。与 DN 组和 DR 组比较,DN+DR 组高血压、高血脂、DPN 患病率升高。DN 组与非 DN 组血尿、肾功能不全、高血压、高血脂、DPN 患病率差异有统计学意义(P<0.05)。各组患者在有无血尿方面差异无统计学意义(P>0.05),见表 2。

表 2 各组患者肾功能不全、高血压、高血脂、DPN 患病情况比较[n(%)]

项目	DN+DR 组(n=120)	DN 组(n=96)	DR 组(n=54)	DM 组(n=159)	P
血尿	12(12.0)	14(14.6)	7(13.0)	5(3.1)	0.260
肾功能不全	28(22.3)	21(21.9) ^a	0 ^a	0	0.005
高血压	47(39.2)	36(37.5) ^a	12(22.2) ^a	9(5.7)	0.003
高血脂	72(60.0)	37(38.5) ^a	14(25.9) ^a	7(4.4)	<0.001
DPN	82(68.3)	59(61.5) ^a	32(59.3) ^a	18(11.3)	0.003

^a: P<0.05,与 DN+DR 组比较。

2.3 DN 与 DR 病变性质的关系

NPDR 组中 DN 的患病率高于 PDR 组,差异有统计学意义($\chi^2=4.974, P=0.026$),见表 3。

2.4 DN 分级与 DR 分期的关联分析

DN 分级与 DR 分期呈正相关(P=0.007),列联系数为 0.294,见表 4。

表 3 DN 与 DR 病变性质的关系

项目	n	DN[n(%)]	非 DN[n(%)]
PDR	36	20(55.6)	16(44.4)
NPDR	138	100(72.5)	38(27.5)
合计	174	120	54

表 4 DN 分级与 DR 分期情况(n)

DN 分级	n	DR 分期		
		正常	NPDR	PDR
I	28	21	6	1
II a	23	15	7	1
II b	52	20	26	6
III	101	35	56	10
IV	12	5	5	2
合计	216	96	100	20

2.5 DN 组与 DN+DR 组病理资料比较

DN 组和 DN+DR 组患者在 C3 沉积、IgG 沉积差异无统计学意义(P>0.05),在球形硬化比例、重度小管损害、重度肾间质损害、毛细血管腔 K-W 结节、重度间质血管病变差异有统计学意义(P<0.05),见表 5。

表 5 DN 组与 DN+DR 组病理资料比较

项目	DN 组(n=96)	DN+DR 组(n=120)	t/χ ²	P
球性硬化比例($\bar{x} \pm s, \%$)	22.2±20.2	29.7±21.2	-2.630	0.009
C3 沉积[n(%)]	5(5.2)	8(6.7)	0.201	0.654
IgG 沉积[n(%)]	50(52.1)	62(51.7)	0.004	0.951
重度小管损害[n(%)]	9(9.4)	21(17.5)	16.418	<0.001
重度肾间质损害[n(%)]	14(14.6)	19(15.8)	16.293	<0.001
毛细血管腔 K-W 结节[n(%)]	38(39.6)	69(57.5)	15.019	0.001
重度间质血管病变[n(%)]	6(6.3)	13(10.8)	8.806	0.032

2.6 DN 与 DR 相互影响因素分析

以 DN 作为因变量,性别、年龄、病程、DR、DPN、BMI、SBP、DBP、HbA1c、FPG、eGFR、UA、Cys-C、UACR、24 h 尿蛋白、TC、TG、LDL-C、HDL-C 作为自变量,行非条件 Logistic 回归分析,结果显示性别、年龄、DR 分期、eGFR、TC、TG 为 DN 的影响因素,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。以 DR 作为因变量,年龄、病程、DN、DPN、BMI、SBP、DBP、HbA1c、FPG、eGFR、UA、Cys-C、UACR、24 h 尿蛋白、TC、TG、LDL-C、HDL-C 作为自变量,行非条件 Logistic 回归分析,结果显示病程、DN 分级、DPN、DBP、eGFR 为 DR 的影响因素,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

理论上, DN 与 DR 同属糖尿病微血管并发症,推测二者有其共同的发病机制,如高糖毒性、自由基作用、炎症介质氧化应激、多元醇代谢异常及遗传因素等起着关键的作用^[9]。但近年国内外有研究发现, DN 和 DR 的发病率存在较大差异,提示二者之间可能并无明显关联^[10-11],也就是 DN 和 DR 存在所谓的发病异质性^[12]。因此,寻找 DN、DR 发病的临床危险因素,尤其是密切相关的预测因子,对于它们的早期诊断、早期预防具有重要的临床意义。

本研究发现,单纯比较 DN 组和 DR 组的相关危险因素, DN 组 DBP、UA、Cys-c、24 h 尿蛋白、TC、LDL-C 更高, eGFR 更低, DR 组 FPG、HbA1c 更高。与 DN 组和 DR 组比较, DN+DR 组患者 SBP、DBP、UA、Cys-c、24 h 尿蛋白、TC、LDL-C 升高, eGFR 降低。表明 DR 患者与血糖控制不良关系更为密切,而 DN 患者的发病过程与高血压、高胆固醇血症、高尿酸血症等代谢性异常有更强的相关性,即肾脏组织(肾小球为主)对叠加的代谢紊乱更为敏感。

从肾脏病理改变方面比较, DN+DR 组患者的球性硬化比例、重度小管损害、重度间质血管病变等都较单纯 DN 组严重。分析 DN 与 DR 病变性质的关联性发现, DN 分级与 DR 分期之间有关联,但列联系数较小,可认为两种方法间的关联性较低,这也与临床上部分病例 DN 与 DR 不呈正相关相一致,并且 ND-PR 组 DN 的患病率明显高于 PDR 组。进一步提示, DN 和 DR 的发病机制可能不完全相同, DR 更多倾向

于微血管自身的病变,而 DN 的发病过程还有肾脏固有细胞的病变机制的参与。

结合国外报道,蛋白尿和 DR 并非 DN 的敏感指标^[13]。本研究结果提示, DN 和 DR 发病存在明显的异质性,临床上,不能单纯依据是否合并 DR 来预测 DM 患者的肾脏损害。对于没有长期随访资料的 DM 患者,一旦出现肾脏功能异常,即使没有下肢水肿伴蛋白尿的临床表现,也应该作肾活检明确诊断。

尽管本研究发现 DN 与 DR 发病存在异质性,但由于 DN 合并 DR 患者的肾脏病变较单纯 DN 患者更为严重,所以定期的 DN 筛查是必须的,这样有助于评估患者的病情及预后,也有助于治疗方案的精细化。

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] ZHANG L, LONG J, JIANG W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9):905-906.
- [3] KLESSENS C Q, WOUTMAN T D, VERAAR K A, et al. An autopsy study suggests that diabetic nephropathy is underdiagnosed[J]. Kidney Int, 2016, 90(1):149-156.
- [4] SAID S M, NASR S H. Silent diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2016, 90(1):24-26.
- [5] CHRISTENSEN P K, 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.
- [6] 金波, 刘志红, 葛永纯, 等. 肾活检患者中糖尿病肾病流行病学特点的变迁[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2009, 18(2):133-139.
- [7] ALSHAHRANI S, ALDOSSARI K, AL-ZAHRA-NI J, et al. Interpretation of semen analysis using WHO 1999 and WHO 2010 reference values: abnormal becoming normal[J]. Andrologia, 2018, 50(2):e12838.

- Academy of Allergy, Asthma & Immunology): Why ambient ultrafine and engineered nanoparticles should receive special attention for possible adverse health outcomes in human subjects[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(2):386-396.
- [2] FIREMAN E, EDELHEIT R, STARK M, et al. Differential pattern of deposition of nanoparticles in the airways of exposed workers[J]. *J Nanopart Res*, 2017, 19(2):30.
- [3] 胡静. COPD 合并肺癌的发病机制与治疗进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2016, 36(8):607-611.
- [4] LANGE P, CELLI B, AGUSTI A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2):111-122.
- [5] VOGELMEIER C F, CRINER G J, MARTINEZ F J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(5):557-582.
- [6] BENOR S, ALCALAY Y, DOMANY K A, et al. Ultrafine particle content in exhaled breath condensate in airways of asthmatic children[J]. *J Breath Res*, 2015, 9(2):026001.
- [7] ZHOU Z, CHEN P, PENG H. Are healthy smokers really healthy[J]. *Tob Induc Dis*, 2016, 14:35.
- [8] BARNES P J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1):16-27.
- [9] FAZLOLLAHI F, KIM Y H, SIPOS A, et al. Nanoparticle translocation across mouse alveolar epithelial cell monolayers: species-specific mechanisms[J]. *Nanomedicine*, 2013, 9(6):786-794.
- [10] MILLER M R, RAFTIS J B, LANGRISH J P, et al. Inhaled nanoparticles accumulate at sites of vascular disease[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(5):4542-4552.
- [11] XIONG W, XU M, ZHAO Y, et al. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12:615-625.
- [12] WANG F, NI S S, LIU H. Pollutational haze and COPD: etiology, epidemiology, pathogenesis, pathology, biological markers and therapy[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(1):E20-30.
- [13] STOLARZ A J, FARRIS R A, WILEY C A, et al. Fenofibrate attenuates neutrophilic inflammation in airway epithelia: potential drug repurposing for cystic fibrosis[J]. *Clin Transl Sci*, 2016, 8(6):696-701.
- [14] MCGUINNESS A J, SAPEY E. Oxidative Stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms[J]. *J Clin Med*, 2017, 6(2):21.
- [15] LARSTAD M, ALMSTRAND A C, LARSSON P, et al. Surfactant protein a in exhaled endogenous particles is decreased in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients: a pilot study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12):e0144463.

(收稿日期:2020-01-11 修回日期:2020-02-20)

(上接第 1816 页)

- [8] MA Y C, ZUO L, CHEN J H. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10):2937-2944.
- [9] NERLICH A, SCHLEICHER E. Immunohistochemical localization of extracellular matrix components in human diabetic glomerular lesions[J]. *Am J Pathol*, 1991, 139(4):889-899.
- [10] ZHUO L, ZOU G, LI W, et al. Prevalence of diabetic nephropathy complicating non-diabetic renal disease among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Eur J Med Res*, 2013, 18(1):4.
- [11] WOLF G, MÜLLER N, MANDECKA A, et al. Association of diabetic retinopathy and renal function in patients with types 1 and 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Nephrol*, 2007, 68(2):81-86.
- [12] SERRA A, ROMERO R, BAYÉS B, et al. Is there a need for changes in renal biopsy criteria in proteinuria in type 2 diabetes[J]. *Diab Res Clin Pract*, 2002, 58(2):149-153.
- [13] KLESSENS C Q, WOUTMAN T D, VERAAR K A, et al. An autopsy study suggests that diabetic nephropathy is underdiagnosed[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(1):149-156.

(收稿日期:2019-12-25 修回日期:2020-02-21)