

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.05.027

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201126.1521.024.html\(2020-11-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201126.1521.024.html(2020-11-27))

前列地尔联合胰激肽原酶对早期糖尿病视网膜病变患者疗效及血清 CD73 与 MK 表达的影响

高洁,刘立栋,徐腊梅

(空军军医大学 986 医院内分泌科,陕西西安 710000)

[摘要] **目的** 探讨前列地尔联合胰激肽原酶对早期糖尿病视网膜病变(DR)患者的疗效及对血清胞外 5'-核苷酸酶(CD73)与血清中期因子(MK)表达的影响。**方法** 选取 2016 年 3 月至 2019 年 3 月该院收治的 168 例早期 DR 患者,并按照随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组 84 例。两组患者均使用胰激肽原酶治疗,观察组在对照组基础上加用前列地尔注射液治疗,对比两组的临床疗效,以及两组患者治疗前及治疗后的血液流变学、氧化应激指标、炎症因子、血清 CD73 和 MK 的变化。**结果** 观察组的总有效率为 95.2%,显效率为 70.2%,而对照组的总有效率为 82.1%,显效率为 52.4%,观察组的总有效率、显效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组的血液流变学指标、氧化应激指标、炎症因子的改善情况均显著优于对照组($P<0.05$)。两组治疗后的血清 CD73 和 MK 水平均低于治疗前($P<0.05$),且观察组治疗后血清 CD73 和 MK 水平降低幅度较对照组更明显($P<0.05$)。**结论** 前列地尔联合胰激肽原酶治疗能提高早期 DR 的临床疗效,改善血液流变学、缓解机体氧化反应和降低炎症因子水平,同时血清 CD73 和 MK 水平与 DR 疾病进展情况有一定相关性,可用于评估疗效情况。

[关键词] 糖尿病视网膜病变;前列地尔;联合治疗;疗效;CD73;MK**[中图分类号]** R587.2;R774.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)05-0837-05

Effect of alprostadiil combined with kallikrein on serum efficacy CD73 and Midkine expression in patients with early diabetic retinopathy

GAO Jie, LIU Lidong, XU Lamei

(Department of Endocrinology, 986th Hospital Affiliated to Air force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of alprostadiil combined with pancreatic kininogenase on early diabetic retinopathy (DR) and the expression of extracellular 5'-nucleotidase (CD73) and serum midkine (MK). **Methods** A total of 168 patients with early DR admitted to this hospital from March 2016 to March 2019 were enrolled in the control group and the observation group according to the random number table method, with 84 cases in each group. Both groups were treated with pancreatic kallidinogenase. The observation group was treated with alprostadiil injection on the basis of the control group. The clinical efficacy of the two groups was compared, as well as the changes of hemorheology, oxidative stress indicators, inflammatory factors, serum CD73 and MK of the two groups before and after treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was 95.2% and the marked rate was 70.2%, while the total effective rate of the control group was 82.1%, and the marked rate was 52.4%. The total effective rate and the marked rate of the observation group were higher than those of the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The improvement of hemorheology indexes, oxidative stress indexes, and inflammatory factors in the observation group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). The expression levels of serum CD73 and MK levels in the two groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the serum CD73 and MK levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Alprostadiil combined with pancreatic kininogenase can improve the clinical effect of

early DR, improve hemorheology, alleviate body oxidation and reduce the levels of inflammatory factors. At the same time, the serum CD73 and MK levels are related to the progression of DR disease, which can be used to evaluate the efficacy.

[Key words] diabetic retinopathy; alprostadil; combination therapy; efficacy; CD73; MK

近年来糖尿病的发生率正呈逐年升高的趋势,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)发生率在糖尿病人群中约占 24.7%~37.5%^[1]。DR 是糖尿病常见的特异性血管并发症之一,若不及时治疗会导致患者视力下降甚至失明。糖尿病的病因及发病机制比较复杂,治疗上主要以控制血糖,防止并发症的产生与发展为主。DR 临床上可分为增殖性病变和非增殖性病变,非增殖性病变是疾病的早期,即 I~III 期,此期可通过控制血糖来减缓视网膜病变的发展^[2]。但是目前临床治疗措施尚不能实现逆转该病,因此早期治疗对 DR 来说就显得尤为重要。DR 的发生与发展不仅与血糖有关,而且与患者的血压和血脂有关。前列地尔(alprostadil)是常见的治疗心脑血管疾病的药物,具有调脂、扩血管、强心、改善微循环的作用,临床上也可用于治疗 DR。胰激肽原酶具有抗凝、改善血液流变学的作用。目前临床上常将两药联合使用治疗糖尿病足和糖尿病肾病,但尚无关于两药联合对早期 DR 临床疗效的研究。胞外 5'-核苷酸酶(CD73)可促进血管内皮细胞增殖,与 DR 的发生密切相关^[3]。血清中期因子(midkine, MK)是肝素集合因子,具有促进血管生成和抗炎的作用,与心血管疾病和肿瘤的发生有关。本文探讨了前列地尔联合胰激肽原酶治疗对 DR 的疗效及对患者血清 CD73 与 MK 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选取了 2016 年 3 月至 2019 年 3 月期间本院收治的 168 例早期 DR 患者,并按照随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组 84 例。其中对照组患者男 44 例,女 40 例,年龄 45~89 岁,平均(64.0±10.7)岁,病程为(15.4±5.2)月;观察组患者男 47 例,女 37 例,年龄 44~90 岁,平均(65.0±10.2)岁,病程为(16.2±5.1)月;纳入标准:(1)均符合 1999 年 WHO 制订的糖尿病诊断标准;(2)符合眼科学会制订的关于 I~III 期 DR 的诊断标准;(3)自愿参加本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)处于增殖期的 DR 患者;(2)患有青光眼、玻璃体浑浊等眼部疾病者;(3)其他原因引起的 DR 者;(4)患有恶性肿瘤、免疫性疾病的患者;(5)合并心、肝、肾等重要脏器功能受损者;(6)对本研究所应用药物过敏者;(7)精神病及妊娠妇女;(9)不能或者不愿意配合本研究者。两

组患者的性别、年龄、病程、空腹血糖(FBG)、餐后血糖(PBG)、DR 分期、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂和血压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。本研究经本院伦理委员会审核认可。

表 1 两组患者的一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

项目	观察组(n=84)	对照组(n=84)	χ^2/t	P
性别[n(%)]			0.216	0.624
男	47(56.0)	44(52.0)		
女	37(44.0)	40(47.6)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	65.0±10.2	64.0±10.7	0.620	0.536
病程($\bar{x}\pm s$,月)	16.2±5.1	15.4±5.2	1.010	0.316
FBG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	6.3±1.5	6.5±1.1	0.990	0.326
PBG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	8.3±1.6	8.6±1.2	1.370	0.171
DR 分期[n(%)]			0.269	0.874
I 期	23(27.4)	21(25.0)		
II 期	35(41.7)	34(40.5)		
III 期	26(30.9)	29(34.5)		
HbA1c($\bar{x}\pm s$,%)	6.6±0.5	6.4±0.9	1.780	0.077
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.32±1.25	5.24±1.26	0.410	0.680
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.36±0.72	2.25±0.79	0.940	0.347
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.08±0.23	1.04±0.27	1.030	0.303
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.51±0.64	2.47±0.22	0.540	0.589
收缩压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	132.2±12.9	134.1±11.2	1.020	0.310
舒张压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	80.2±10.4	82.2±10.0	1.270	0.206

TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇。

1.2 方法

两组患者都使用基础干预,包括低盐低脂糖尿病饮食,控制血糖、血压、血脂,适当运动等。对照组给予胰激肽原酶肠溶片(规格:120 U/片;生产厂家:常州千红生化制药股份有限公司;产品批号 131208),口服,2 片/次,3 次/天,持续给药 1 个月。观察组在对照组的基础上联合使用前列地尔注射液(生产厂家:本溪恒康制药有限公司;产品批号:国药准字 H20093175),10 μ g+生理盐水 100 mL 静脉滴注,1 次/天,胰激肽原酶肠溶片用法同对照组,同样持续给药 1 个月。

1.3 观察指标

比较两组患者在治疗前和治疗结束第 2 天的血

液流变学指标,主要有血细胞比容(hematocrit, HCT)、全血高切黏度(high blood viscosity, HS)、红细胞聚集指数(erythro-agglutination index, RF)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB);氧化应激指标:包括丙二醛(malonaldehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、总抗氧化能力(total antioxidant capacity, TAC);炎症因子:包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin 2, IL)-2、IL-10;同时还有血清 CD73 和 MK。采用血糖仪监测患者血糖水平。抽取患者空腹外周静脉血 5 mL,使用离心机(四川蜀科仪器有限公司,型号 TGL-2150)以 3 500 r/min 速度离心 10 min 后取上清液分装于 EP 管中;一部分采用自动化分析仪测定患者的 HbA1c、血脂等水平;一部分采用血液流变学检测仪检测血液流变学指标;采用硫代巴比妥酸法检测 MDA、黄嘌呤氧化酶法检测 SOD、 Fe^{3+}/Fe^{2+} 化学法检测 TAC,最后使用 ELISA 检测炎症因子、CD73 和 MK 水平。

1.4 疗效判定标准

眼底检查均为经验丰富的检验人员按照临床标准进行。试验开展前眼科检查人员对评估标准统一培训,并通过案例分析确保研究团队理解一致性,并执行统一标准。显效:经治疗后患者至少满足以下任意 3 条,(1)视力提高大于或等于 2 行;(2)眼底视网膜出血、血肿、渗出较前显著减轻;(3)血管瘤无明显增加;(4)血管黄斑水肿减退或消失。有效:经治疗后患者满足以下任意 2 条,(1)视力提高或下降小于 2

行;(2)眼底视网膜出血、血肿、渗出较前无明显增加;(3)血管黄斑水肿减退或无明显变化。无效:经治疗后患者满足以任意 1 条,(1)视力下降大于或等于 2 行;(2)眼底视网膜出血、血肿、渗出较前增加;(3)血管黄斑水肿加重;有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$,显效率=显效例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件进行统计学处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

对照组和观察组的有效率分别为 82.1% 和 95.2%,显效率分别为 52.4% 和 70.2%,观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 治疗前、后患者血液流变学指标比较

两组患者在治疗前血液流变学指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组血液流变学指标 HCT、FIB、RF 及 HS 均降低($P < 0.05$),且观察组以上指标较对照组更低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组 DR 患者的治疗疗效对比[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
对照组	84	44(52.4)	25(29.8)	15(17.8)	69(82.1)
观察组	84	59(70.2)	21(25.0)	4(4.8)	80(95.2)
χ^2		5.646	0.479	7.181	7.181
P		0.018	0.289	0.007	0.007

表 3 两组治疗前、后血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(n=84)		观察组(n=84)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HCT(%)	45.22 \pm 4.59	31.43 \pm 2.45 ^a	44.89 \pm 4.07	25.79 \pm 3.26 ^{ab}
FIB(g/mL)	5.88 \pm 1.49	3.48 \pm 0.41 ^a	5.83 \pm 1.36	2.15 \pm 0.24 ^{ab}
RF	8.75 \pm 3.54	6.26 \pm 1.28 ^a	8.80 \pm 3.24	3.72 \pm 1.19 ^{ab}
HS(mPa·s)	7.43 \pm 1.26	4.79 \pm 1.40 ^a	7.41 \pm 1.23	3.47 \pm 1.06 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

2.3 治疗前、后患者氧化应激指标比较

治疗前两组的氧化应激指标 MDA、SOD、TAC 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 MDA 水平下降,SOD 和 TAC 水平上升,且观察组的变化程度明显大于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 治疗前、后患者炎症因子比较

治疗后,对照组和观察组炎症因子 TNF- α 、IL-2、IL-10 水平较治疗前均有改善,差异有统计学意义

($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者治疗后 TNF- α 、IL-2 水平低于对照组,IL-10 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 治疗前、后血清 CD73 及 MK 水平比较

治疗前,两组患者血清中 CD73 及 MK 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组血清中 CD73 及 MK 水平均明显降低($P < 0.05$),且观察组水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

表 4 两组治疗前、后氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(n=84)		观察组(n=84)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
MDA(nmol/mL)	14.24±3.19	12.14±2.25 ^a	14.82±2.22	9.25±2.06 ^{ab}
SOD(U/mL)	76.43±8.42	83.12±8.14 ^a	75.82±8.26	93.24±9.94 ^{ab}
TAC(U/mL)	15.87±3.24	18.36±3.39 ^a	16.03±3.34	20.66±3.12 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

表 5 两组治疗前、后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(n=84)		观察组(n=84)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TNF- α (ng/L)	22.35±4.47	15.78±2.65 ^a	22.82±4.26	10.54±2.13 ^{ab}
IL-2(ng/L)	92.48±12.65	82.89±11.14 ^a	92.62±13.29	69.88±12.93 ^{ab}
IL-10(pg/mL)	46.60±6.04	56.86±7.40 ^a	47.02±8.14	65.23±8.40 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

表 6 两组治疗前、后血清 CD73 及 MK 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

项目	对照组(n=84)		观察组(n=84)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD73	1.89±0.41	1.52±0.21 ^a	1.98±0.16	1.26±0.03 ^{ab}
MK	2.96±0.95	1.76±0.32 ^a	3.04±1.20	1.40±0.03 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

3 讨论

我国糖尿病发生率正逐年增加, DR 是糖尿病的常见并发症之一, 也是常见的致盲疾病之一, 严重降低了患者的生活质量。糖尿病患者血糖代谢异常, 长期处在高血糖环境下, 导致蛋白质、炎症因子、细胞因子等在微血管处沉积, 致使微血管的通透性增加、细胞增生, 从而导致血管变硬、闭塞等, 最终引起患者视力下降, 甚至失明。研究表明, 早期治疗对延缓 DR 病情进展具有重大意义^[4]。但是目前临床上并没有治疗 DR 的特效手段。DR 一旦产生将很难逆转, 故预防并且早期治疗 DR 将是目前最主要的治疗手段之一, 也是临床上面临的一个挑战。

胰激肽原酶在机体内可激活激肽原释放出激肽, 激肽具有扩血管、降血压、改善微循环的作用, 同时还可以加快血管内血液流动, 增加相应器官处的血流灌注, 加快代谢。除此之外, 胰激肽原酶还可以激活机体纤溶系统, 提高纤溶活性, 防止血小板聚集, 抑制血栓形成, 从而防止血管增厚以改善微循环^[5]。前列地尔又名前列腺素 E1(prostaglandin, PGE1), 能够抑制血栓烷 A2(TXA2)的释放从而抑制血小板聚集, 同时具有扩血管, 增加缺血区血液供应的作用, 在一定程度上可以缓解 DR 的临床症状^[6]。临床上主要用于

治疗脑梗死、心绞痛, 也可以治疗糖尿病并发症如糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变等。前列地尔单药使用作用较弱, 临床上多联合使用。前列地尔联合胰激肽原酶对糖尿病肾病和糖尿病足的研究较多, 但是关于两药联合治疗早期 DR 的研究甚少。本研究结果显示, 观察组的总有效率明显优于对照组, 显效率高, 表明前列地尔联合胰激肽原酶治疗比胰激肽原酶单药治疗更能提高早期 DR 患者的临床疗效, 改善患者眼底渗出、出血、血肿等病变, 临床疗效显著。

血液流变学(cellular hemorheology)可以反映血液的流动性和粘滞性, 该指标可以有助于 DR 的诊断和监测病情的进展情况。在本研究中, 可以看出治疗后两组血液流变学指标 HCT、FIB、RF 及 HS 水平均有降低, 并且观察组的指标下降幅度更大(均 $P < 0.05$), 表明前列地尔联合胰激肽原酶治疗能够通过降低血液粘度、降脂、加快血液流速, 改善 DR 患者的血液流变学指标。同时经治疗后, 两组的氧化应激指标 SOD、TAC 较治疗前升高, MDA 较治疗前降低, 炎症因子 IL-10 水平较治疗前升高, TNF- α 、IL-2 水平较治疗前降低, 并且观察组的变化程度较对照组明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明前列地尔联合胰激肽原酶治疗比单药胰激肽原酶更具有抗氧化应激和抗炎的作用。VULESEVIC 等^[7]指出, 氧化应激反应是 DR 发生和发展的重要环节, 由于视网膜组织含较多的不饱和酸, 摄氧量较高, 容易在氧化应激中受损伤。同时也有研究表明, 减轻炎症反应是预防和治疗 DR 的一个重要措施^[8]。前列地尔药理分析具有抗氧化和抑制炎症因子释放的作用^[9], 故可以提高早期 DR 治疗疗效。

CD73 是生成胞外腺苷并促进视网膜血管新生的关键酶,其表达水平与 DR 的发展密切相关,有研究表明视网膜病变的动物模型组腺苷水平较健康组明显升高^[10]。MK 是一种肝素结合蛋白,在成人肺、甲状腺和肾脏等器官中高表达,它具有促进神经突生长、启动动脉内皮细胞纤溶酶原的作用^[11],同时 MK 还可以激活蛋白激酶以促进炎症因子释放^[12],引起局部炎症,参与 DR 的病变。关于血清 MK 在乳腺癌和糖尿病肾病中的作用已有所研究^[13-14]。另有研究还表明,视网膜的生成还与机体内 MK 的表达水平关系密切。本研究结果显示,两组患者治疗后 CD73 和 MK 水平明显降低,并且观察组明显低于对照组,故推测血清 CD73 和 MK 水平可能反映早期 DR 病情进展情况。这可能与血清 MK 和 CD73 的促进血管生成作用及血清 MK 的促进炎症因子释放作用有关。由于 DR 发生的关键机制为视网膜血管的病变与增生,当 MK 和 CD73 高表达时,视网膜的病变程度会随之增加;反之,当 DR 治疗有效时,血清 MK 和 CD73 也会随之下降,所以这两个指标在监测 DR 疾病进展中具有一定的参考价值。

限于本研究为单中心试验,研究人群可能存在地域偏倚,治疗方案在不同地区疗效可能存在异质性,在今后应用过程中可能需对方案进行细节调整以适应不同地区特点,但前列地尔与 MK 联合应用存在协同作用,在制定治疗方案时值得参考。此外,本研究观察到 CD73 及 MK 在早期 DR 治疗过程中表达存在显著波动,同时可能与前列地尔存在密切联系,但详细机制尚不明确,期待后续基础研究能够深入挖掘其内在机制,为 DR 的病因和治疗打开新的理解。

参考文献

- [1] 孙静,刘新明. 中西医结合治疗糖尿病视网膜病变研究进展[J]. 糖尿病新世界,2019,22(15):192-193.
- [2] 李雪,张萍. 糖尿病视网膜病变的临床治疗新进展[J]. 国际眼科杂志,2019,19(1):69-72.
- [3] 肖强,刘昊. 血清中期因子、CD73、网膜素-1 在糖尿病视网膜病变患者中诊断价值[J]. 临床军医杂志,2019,47(1):78-80,82.
- [4] 顾苏予. 社区护理对早期糖尿病视网膜病变康复的影响[J]. 中外医学研究,2018,16(10):84-85.
- [5] 邱晨,米丽芬,郭芳. 阿托伐他汀钙片联合胰激肽原酶肠溶片治疗 2 型糖尿病周围血管病变的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(27):45-47.
- [6] 郭宏伟,汪小红,刘涛生,等. 前列地尔注射液对 2 型糖尿病早期视网膜病变患者血清 VEGF 和 NES 的影响[J]. 疑难病杂志,2014,13(2):153-155.
- [7] VULESEVIC B, MCNEILL B, GIACCO F, et al. Methylglyoxal-Induced endothelial cell loss and inflammation contribute to the development of diabetic cardiomyopathy[J]. Diabetes, 2016,65(6):1699-1713.
- [8] 张晨晨,尹元,聂圣琼,等. 炎症对糖尿病视网膜病变神经退行性改变的影响[J]. 临床眼科杂志,2019,27(4):378-382.
- [9] 赵娟. 前列地尔的药理作用临床分析[J]. 中国继续医学教育,2016,8(6):149-150.
- [10] LUTTY G A, MERGES C, MCLEOD D S. 5' nucleotidase and adenosine during retinal vasculogenesis and oxygen-induced retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,2000,41(1):218-229.
- [11] SONG X J, MURAMATSU H, ARIDOME K, et al. The serum level of midkine, a heparin-binding growth factor, as a tumor marker[J]. Biomed Res,2015,18(5):375-381.
- [12] KADOMATSU K, BENCSIK P, GÖRBE A, et al. Therapeutic potential of midkine in cardiovascular disease[J]. Br J Pharmacol,2014,171(4):936-944.
- [13] 翟雅娜. MK、p53、bcl-2 在乳腺癌患者中的表达及其相关性分析[J]. 现代医学,2016,44(12):1702-1705.
- [14] HAYASHI H, SATO W, KOSUGI T, et al. Efficacy of urinary midkine as a biomarker in patients with acute kidney injury[J]. Clin Exp Nephrol,2017,21(4):597-607.