

肝硬化糖代谢异常筛查模型的构建

李雪勤 朱炳喜

摘要 目的 研究肝硬化患者发生糖代谢异常的相关因素,并构建肝硬化患者并发糖代谢异常的筛查模型。**方法** 采用回顾性病例对照的研究方法,收集了2017年1月~2018年12月徐州医科大学附属医院收治的572例肝硬化患者的临床病例资料(其中以肝硬化患者糖代谢异常者为实验组,肝硬化患者糖代谢正常者为对照组)。通过 Logistic 回归分析,构建肝硬化糖代谢异常的相关筛查模型,并最终绘制筛查模型及各个指标的受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积。**结果** Logistic 回归分析表明年龄、肝病病程、饮酒史、高胆固醇水平、高甘油三酯水平、肝功能 C 级、丙肝病毒感染、高血压是肝硬化患者并发糖代谢异常的独立危险因素。基于危险因素构建的模型对于筛查肝硬化糖代谢异常的敏感度为 63.5%,特异性为 77.6%,准确度为 71.3%。ROC 曲线下面积(AUC)为 0.763(0.724~0.803),优于其他任意单一指标。**结论** 构建的筛查模型有较高的敏感度及特异性,有助于早期预防和发现肝硬化糖代谢异常的发生,为临床医生的诊疗提供一定的参考价值。

关键词 肝硬化 糖代谢异常 危险因素 Logistic 回归分析模型

中图分类号 R575.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.03.032

Construction of a Screening Model for Cirrhosis with Abnormal Glucose Metabolism. Li Xueqin, Zhu Bingxi. Xuzhou Medical University Graduate School, Jiangsu 221000, China

Abstract Objective To investigate the related factors that caused the abnormal glucose metabolism in patients with cirrhosis and to construct a screening model of abnormal glucose metabolism in patients with cirrhosis. **Methods** The retrospective case-control method was used to collect clinical case data of 572 patients with cirrhosis in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2017 to December 2018 (The patients with cirrhosis and abnormal glucose metabolism were set as the experimental group, and the patients with cirrhosis and normal glucose metabolism were set as the control group). A screening model for cirrhosis and abnormal glucose metabolism was built using the Logistic regression analysis. The screening model and the receiver operating characteristic curve (ROC curve) of studied factors were plotted. In addition, the area under the curve was calculated. **Results** Logistic regression analysis showed that age, course of liver disease, drinking history, high cholesterol level, high triglyceride level, grade C of liver function, infection of hepatitis C virus and hypertension were independent risk factors for cirrhosis with abnormal glucose metabolism. The sensitivity of the model based on risk factors for screening cirrhosis and abnormal glucose metabolism was 63.5%, the specificity was 77.6%, and the accuracy was 71.3%. The area under the ROC curve was 0.763 (0.724-0.803), which was superior to any other single indicator. **Conclusion** The constructed logistic regression model had high sensitivity and specificity, which is helpful for early prevention and detection of cirrhosis with abnormal glucose metabolism and can provide the certain reference for clinical diagnosis and treatment.

Key words Cirrhosis; Abnormal glucose metabolism; Risk factors; Logistic regression model

肝硬化与糖尿病均是我国的常见病和多发病,目前肝硬化和糖尿病的发生率呈升高趋势,两种疾病同时发生也较常见,且两者是一种相互促进的过程。研究表明,在慢性肝病患者中多伴有糖代谢功能紊乱,而 20%~40% 的患者最终发展为糖尿病,即“肝源性糖尿病”^[1]。此外,糖代谢异常会反过来促进肝硬化的进展,加重肝功能损伤,进而相应增加肝硬化患者

的病死率。本研究回顾性分析 572 例肝硬化患者的临床资料,研究肝硬化并发糖代谢异常的相关危险因素,以期降低肝硬化患者糖代谢异常的发生率。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2017 年 1 月~2018 年 12 月徐州医科大学附属医院的 572 例肝硬化住院患者,合并糖代谢异常者 255 例,其中男性 180 例,女性 75 例,患者年龄 27~81 岁,平均年龄 57.17 ± 11.10 岁,糖代谢正常者 317 例,其中男性 242 例,女性 72 例,年龄 27~81 岁,平均年龄 53.55 ± 12.21 岁。

2. 入选标准和排除标准:入选标准:(1)所有肝硬

作者单位:221000 徐州医科大学研究生学院(李雪勤);221000 徐州医科大学附属医院消化内科(朱炳喜)

通讯作者:朱炳喜,副教授,电子信箱:82200496@163.com

化病例诊断均符合 2004 年中华医学会消化学分会中有关肝硬化的诊断标准^[2]。(2)在糖代谢异常被确诊前有明确的肝硬化病史。(3)糖代谢异常包括糖尿病前期病变(空腹血糖异常和糖耐量异常)和糖尿病。糖代谢异常采用 2005 年版美国糖尿病协会的诊断标准^[3]:①空腹血糖 ≥ 5.6 mmol/L;②餐后 2h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L;③已确诊为糖尿病正接受治疗的患者。符合以上 3 种任一标准均可诊断为糖代谢异常。排除标准:①既往有糖尿病史及其家族史者;②因垂体、肾上腺、甲状腺等代谢性疾病引起的糖代谢异常者;③近期因服用糖皮质激素、降压药、避孕药等药物导致的糖代谢异常的患者;④临床资料缺失或描述不准确者。

3. 研究方法:通过收集参与本研究的两组患者一般临床资料(年龄、性别、饮酒史、肝病病程、住院天数、高血压、乙肝、丙肝病毒感染、腹腔积液情况、肝性脑病情况)、实验室资料(胆固醇、甘油三酯水平、AST、ALT、GGT、总胆红素、直接胆红素、白蛋白、APTT 指标)及肝功能分级(A、B、C 级)。参照标准:血脂指标异常的统计依据《中国成人血脂异常防治指南 2016 修订版》中所设定的血脂新标准(本实验将 TC ≥ 6.2 mmol/L 视作高 TC 水平,将 TG ≥ 2.3 mmol/L 视作高 TG 水平);高血压病的诊断标准依据《中国高血压防治指南 2010》;肝功能分级符合 Child - Pugh 改良分级标准;将过去 1 年每周饮酒次数 ≥ 1 次定义为饮酒者;肝病病程从明确诊断为肝硬化后计算时间;将两组参与者数据统计完毕,其中饮酒史,高血压、高胆固醇水平,高甘油三酯水平,乙肝、丙肝病毒感染,肝性脑病以有或无甄别记录;肝功能分级,腹腔积液情况采用等级比较方法,其余指标均按数值型变量处理。

4. 统计学方法:采用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料经正态性检验,符合正态分布的数据采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的数据均采用中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,两组间比较采用 Mann - Whitney U 检验。分类计数资料均采用例数(百分比)[$n(\%)$]表示,无序分类资料组间比较采用卡方检验;等级分类资料比较采用 Mann - Whitney U 检验。采用 Logistic 回归分析,筛选影响肝硬化患者并发糖代谢异常的独立危险因素,构建 Logistic 回归分析模型,并绘制筛查模型及各个独立指标的 ROC 曲线,分析所建立的筛查模型对肝硬化患者发生糖代谢异常诊断的准确性,以 $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者临床资料数据比较:本研究一共纳入 572 例肝硬化患者病例,其中糖代谢异常者 255 例,男性 180 例,女性 75 例,患者年龄 27 ~ 81 岁,平均年龄 57.17 ± 11.10 岁;糖代谢正常者 317 例,男性 242 例,女性 75 例,平均年龄 53.55 ± 12.21 岁。两组患者临床资料比较详见表 1。两组患者性别、饮酒史、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、肝性脑病、乙肝病毒感染、丙肝病毒感染、高血压人数所占比例经 χ^2 检验结果显示,两组患者性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),糖代谢异常组饮酒、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、肝性脑病、丙肝病毒感染、高血压人数所占比例均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者年龄、白蛋白经独立样本 t 检验结果显示,糖代谢异常组年龄明显高于对照组,白蛋白水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者肝病病程、住院天数、ALT、AST、GGT、直接胆红素、总胆红素、APTT 经 Mann - Whitney U 检验结果显示,糖代谢异常组肝病病程、APTT 均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者住院天数、ALT、AST、GGT、直接胆红素、总胆红素比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组患者腹腔积液程度、肝功能分级均明显轻于糖代谢异常组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2. 影响肝硬化患者并发糖代谢异常的危险因素分析:以患者是否并发糖代谢异常为因变量,以单因素分析中有统计学意义的指标为自变量(包括年龄、肝病病程、饮酒史、高胆固醇水平、高甘油三酯水平、白蛋白、APTT、腹腔积液程度、肝性脑病、肝功能分级、丙肝病毒感染、高血压),采用逐步法建立二元 Logistic 回归分析模型。影响肝硬化患者并发糖代谢异常的危险因素分析结果见表 2。结果显示年龄、肝病病程、饮酒史、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、肝功能分级、丙肝病毒感染、高血压在模型中比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中年龄、肝病病程、饮酒史、高胆固醇水平、高甘油三酯水平、肝功能分级、丙肝病毒感染、高血压均为患者发生糖代谢异常的危险因素。

建立肝硬化糖代谢异常 Logistic 回归分析模型如下所示: $Logit(P) = 0.019 \times \text{年龄} + 0.058 \times \text{肝病病程} + 0.648 \times \text{饮酒史} + 1.443 \times \text{高胆固醇血症} + 1.314 \times \text{高甘油三酯血症} + 0.857 \times \text{肝功能 C 级} + 1.077 \times \text{丙肝病毒感染} + 1.055 \times \text{高血压} - 2.748$ 。

表1 两组患者的临床资料数据比较 [n(%), $\bar{x} \pm s, M(Q_1, Q_3)$]

项目	对照组(n=317)	实验组(n=255)	总体(n=572)	t, Z/ χ^2	P
性别					
男性	242(76.3)	180(70.6)	422(73.8)	2.417	0.120
女性	75(23.7)	75(29.4)	150(26.2)	-	-
年龄(岁)	53.55 ± 12.21	57.17 ± 11.10	55.16 ± 11.85	3.704	0.000
肝病病程(年)	2.00(1.00,8.00)	6.00(3.00,10.00)	4.00(1.00,10.00)	-6.838	0.000
住院天数(天)	12.00(8.00,18.00)	12.00(8.00,20.50)	12.00(8.00,19.00)	-0.654	0.513
饮酒史	93(29.3)	114(44.7)	207(36.2)	14.454	0.000
肝功能					
ALT	35.00(24.00,63.00)	34.00(21.50,57.00)	35.00(23.00,62.00)	-1.091	0.275
AST	47.00(30.00,91.00)	44.00(28.50,74.50)	46.00(29.00,80.25)	-0.769	0.442
GGT	64.00(30.00,128.50)	68.00(30.00,152.00)	65.50(30.00,137.00)	-0.926	0.354
直接胆红素	13.00(7.40,33.00)	15.70(7.90,43.65)	14.50(7.80,35.80)	-1.633	0.102
高胆固醇血症	12(3.8)	41(16.1)	53(9.3)	25.402	0.00
高甘油三酯血症	14(4.4)	41(16.1)	55(9.6)	22.115	0.000
肝功能分级评分					
总胆红素	28.40(16.80,57.00)	31.80(16.40,69.20)	29.15(16.68,61.35)	-1.333	0.183
白蛋白	35.54 ± 8.31	33.89 ± 6.92	34.80 ± 7.76	2.588	0.010
APTT	14.20(12.50,16.60)	14.50(12.90,17.45)	14.30(12.60,16.93)	-2.028	0.043
无腹腔积液	138(43.5)	81(31.8)	219(38.3)	-3.354	0.001
轻度腹腔积液	76(24.0)	69(27.1)	145(25.3)	-	-
中度腹腔积液	75(23.7)	55(21.6)	130(22.7)	-	-
重度腹腔积液	28(8.8)	50(19.6)	78(13.6)	-	-
肝性脑病	15(4.7)	32(12.5)	47(8.2)	11.451	0.001
肝功能分级					
A级	137(43.2)	78(30.6)	215(37.6)	-	-
B级	118(37.2)	99(38.8)	217(37.9)	-3.606	0.000
C级	62(19.6)	78(30.6)	140(24.5)	-	-
丙肝病毒感染	17(5.4)	42(16.5)	59(10.3)	18.849	0.000
乙肝病毒感染	222(70.0)	165(64.7)	387(67.7)	1.832	0.176
高血压	36(11.4)	65(25.5)	101(17.7)	19.416	0.000

表2 影响肝硬化患者并发糖代谢异常的 Logistic 回归分析

项目	β	Wald χ^2	P	OR	95% CI
年龄	0.019	5.380	0.020	1.019	1.003 ~ 1.036
肝病病程(年)	0.058	19.375	0.000	1.059	1.033 ~ 1.087
饮酒史	0.648	10.750	0.001	1.911	1.298 ~ 2.815
高胆固醇水平	1.443	15.230	0.000	4.231	2.050 ~ 8.732
高甘油三酯水平	1.314	13.825	0.000	3.720	1.861 ~ 7.436
肝功能 A 级	-	12.594	0.002	-	-
肝功能 B 级	0.199	0.800	0.371	1.220	0.789 ~ 1.887
肝功能 C 级	0.857	11.992	0.001	2.355	1.450 ~ 3.824
丙肝病毒感染	1.077	10.695	0.001	2.935	1.539 ~ 5.597
合并高血压	1.055	17.676	0.000	2.873	1.756 ~ 4.698
常量	-2.748	30.892	0.000	0.064	-

3. 各指标诊断糖代谢异常的 ROC 曲线分析:各指标诊断糖代谢异常的 ROC 曲线分析结果见表 3,并绘制 ROC 曲线如图 1 所示。根据所建立的糖代谢异常预测模型计算出其预测概率后,与单因素分析中有统计学意义的指标一同绘制 ROC 曲线。由 ROC 曲线分析结果显示,各指标诊断糖代谢异常的 ROC

曲线下面积差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中,所建立的预测模型预测概率曲线下面积最大为 0.763,所建立的预测模型对糖代谢异常的诊断价值最优,诊断阈值为 0.461,对应的敏感度为 63.5%,特异性为 77.6%,准确度为 71.3%。

表 3 各指标诊断肝硬化并发糖代谢异常的 ROC 曲线下面积

项目	敏感度 (%)	特异性 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	准确度 (%)	AUC	P	95% CI	阈值
预测模型概率	63.5	77.6	69.5	72.6	71.3	0.763	0.000	0.724 ~ 0.803	0.46
年龄	61.2	64.9	52.2	63.7	57.7	0.586	0.000	0.540 ~ 0.633	54.50
肝病病程	68.2	59.0	57.2	69.8	63.1	0.666	0.000	0.622 ~ 0.710	3.60
饮酒史	44.7	70.7	55.1	61.4	59.1	0.577	0.002	0.530 ~ 0.624	-
高 TC 水平	16.1	96.2	77.4	58.8	60.5	0.561	0.011	0.514 ~ 0.609	-
高 TG 水平	16.1	95.6	74.5	58.6	60.1	0.558	0.016	0.511 ~ 0.606	-
ALB	23.1	65.3	48.6	65.1	53.5	0.444	0.021	0.397 ~ 0.491	38.65
APTT	44.3	63.7	49.6	58.7	55.1	0.549	0.043	0.502 ~ 0.597	15.05
腹腔积液程度	68.2	43.5	49.3	63.0	54.5	0.578	0.001	0.531 ~ 0.625	轻度
肝性脑病	12.5	95.3	68.1	57.5	58.4	0.539	0.108	0.491 ~ 0.587	-
肝功能分级	69.4	43.2	49.6	63.7	54.9	0.582	0.001	0.535 ~ 0.629	B 级
丙肝病毒感染	16.5	94.6	71.2	58.5	59.8	0.556	0.022	0.508 ~ 0.603	-
高血压	25.5	88.6	64.3	59.7	60.5	0.571	0.004	0.523 ~ 0.618	-

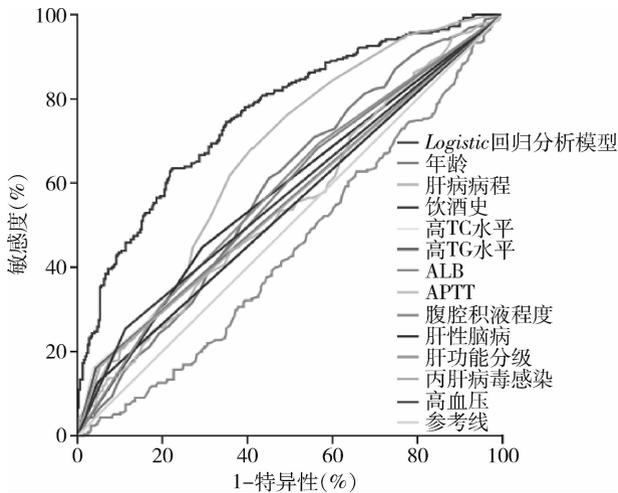


图 1 Logistic 回归模型的 ROC 曲线比较

讨 论

近年来,肝硬化与糖尿病在我国的发生率呈逐年上升趋势,肝脏是调节糖代谢的重要器官,因此,肝硬化与糖代谢紊乱密切相关。临床上,慢性肝病尤其肝硬化患者合并糖代谢异常较为常见,其发生率高、危害大,且肝病伴糖代谢异常患者不具有典型糖尿病表现,常被临床医生所忽略而延误诊治^[4,5]。而合并糖代谢异常的肝硬化患者,肝功能储备能力更差,且肝硬化各种并发症明显增高,是预后不佳的危险因素,会降低肝硬化患者的生存率^[1]。因此,如何尽早发现肝硬化合并糖代谢异常至关重要。在本研究中,通过对肝硬化患者发生糖代谢异常的危险因素进行统计分析,构建了肝硬化糖代谢异常的筛查模型,其独立危险因素包括年龄、肝病病程、饮酒史、肝功能 C 级、丙肝病毒感染、高胆固醇水平、高甘油三酯水平及高血压。

研究显示,年龄越大,尤其是老年肝硬化患者对

胰岛素的敏感度进一步降低,加大了糖代谢异常甚至糖尿病的可能^[6,7]。本研究发现肝硬化并发糖代谢异常组平均年龄高于单纯肝硬化组,提示年龄是肝硬化患者合并糖代谢异常的危险因素。有研究对 660 例肝硬化患者研究发现,肝硬化患者糖尿病的发生率随肝病病程的延长而增加,肝病病程 ≥ 5 年是肝硬化并发糖尿病的独立危险因素^[8,9]。而本研究同样证实了肝病病程是肝硬化的并发糖代谢异常的危险因素。因此,越早期治疗,越有助于降低肝硬化患者糖代谢异常的发生率。

Jeon 等^[10]研究发现,肝源性糖尿病与 Child - Pugh 评分高度相关。有动物实验证实,肝损害超过 80% 时极易发生糖代谢紊乱^[11,12]。Child - Pugh 评分 C 级的患者通常被认为肝损害严重,提示肝功能 C 级是肝硬化并发糖代谢异常的独立危险因素。有研究者指出糖代谢、脂代谢在肝硬化患者中呈现异常表达的状态,肝内脂质沉积会产生胰岛素抵抗,促进糖异生加强^[13,14]。本研究发现高 TG 与高 TC 水平与肝硬化发生糖代谢异常密切相关,亦发现高血压是导致肝硬化糖代谢异常的独立危险因素。

国外已有报道酒精性肝硬化患者糖尿病患病率较高^[15,16]。国内亦有研究表明长期饮酒与肝源性糖尿病的产生有关^[17]。特别是肝脏受到病毒的侵袭后,乙醇可大幅度加重肝脏的负担,从而引起肝糖原储备和糖异生能力下降更为明显^[18]。加之慢性乙醇中毒会导致胰腺损伤,因此糖代谢异常更易出现。有研究发现丙型肝炎后肝硬化患者糖尿病发生率较乙型肝炎后肝硬化患者高。本研究结果亦表明丙肝肝硬化患者发生糖代谢异常的概率较乙型肝炎肝硬化患者大,提示丙肝病毒感染也是发生糖代谢异常的一个重

要因素。

我国是人口大国,考虑到综合国情,对我国所有肝硬化患者常规行糖尿病确诊检查的可能性较小。因而需要较为简单直观的初步筛查标准,更加科学地、有选择地对肝硬化患者进行血糖监测管理。本研究构建的 Logistic 回归分析模型所绘制的曲线下面积为 0.763, 敏感度为 63.5%, 特异性为 77.6%, 准确度为 71.3%, 能够对肝硬化患者继发糖代谢异常的高危人群起到较好的初筛效果。本研究建议对年龄大, 病程长, 长期饮酒, 合并高血脂水平及高血压的丙肝病毒感染肝硬化患者密切关注血糖变化, 必要时行糖耐量实验, 及时改善肝功能的同时调整血糖水平。

综上所述,肝硬化患者有较高的胰岛素抵抗, 某些患者甚至会发展到肝源性糖尿病阶段。国外研究提示糖代谢异常是影响肝硬化患者长期生存的危险因素之一^[19]。本研究建立的 Logistic 回归分析模型有较高的敏感度及特异性, 可为临床医生的诊治提供一定的参考价值。同时, 希望通过本项研究, 可以提高临床医生对此类患者的重视。然而, 本模型纳入样本量较少, 且既往相关文献多以回顾性研究为主, 所以仍需开展前瞻性、大样本和多中心对照研究予以验证。

参考文献

- 1 方雪芬, 王军军, 郑碧云, 等. 肝硬化合并糖代谢异常的临床特征分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(11):1237-1240
- 2 中华医学会. 临床诊疗指南·消化系统疾病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 83-85
- 3 Basevi V, Di Mario S, Morciano C, et al. Comment on: American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2011 [J]. Diabetes Care, 2011, 34(5):e53
- 4 袁敏, 张敏, 杨长青. 肝硬化患者糖代谢异常与肝功能关系的临床回顾性分析[J]. 国际消化病杂志, 2015, 35(2):140-143
- 5 吴传志. 肝病伴糖代谢异常患者的临床分析[J]. 养生保健指南,

- 2018, 18:78
- 6 丰浩田, 丰义宽, 田强, 等. 老年肝硬化并发糖尿病的临床特点及相关 Logistic 分析[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(12): 2924-2925
- 7 李卫. 肝硬化患者空腹血糖、血脂水平对病情预后的临床分析[J]. 实用临床医学, 2014, 15(12):13-16
- 8 崔春吉, 李永宇, 崔顺子, 等. 肝硬化患者并发糖尿病及其相关因素分析——附 660 例报告[J]. 新医学, 2005, 36(5):270-272
- 9 秦刚, 陈智娟, 李虹, 等. 乙型肝炎相关性糖尿病的临床特点和危险因素分析[J]. 江苏医药, 2015, 41(19):2270-2276
- 10 Jeon HK, Kim MY, Baik SK, et al. Hepatogenous diabetes in cirrhosis is related to portal pressure and variceal hemorrhage[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(11):3335-3341
- 11 鲍中英, 苑晓东, 段淑红. 肝硬化发生肝源性糖尿病的相关因素分析[J]. 现代预防医学, 2011, 38(19):3885-3887
- 12 Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Lavalle-Gonzalez FJ, et al. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis, a prospective study[J]. Ann Hepatol, 2012, 11(2):240-248
- 13 哈斯朝鲁, 柳直英. 机体代谢指标在肝硬化患者外周血中变化研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(17):2188-2191
- 14 赵东民. 肝硬化患者空腹血糖、血脂的水平与其预后的关系[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(12):185-186
- 15 Li JN, Lai YM, Qian JM, et al. Trends in etiologies of chronic pancreatitis within 20 years: analysis of 636 cases [J]. Chin Med J, 2011, 124(21):3556-3559
- 16 Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease[J]. Am J Med, 2007, 10(10):829-834
- 17 傅蓓蓓, 吴金明, 徐美, 等. 肝硬化患者发生肝源性糖尿病的多因素 Logistic 回归分析[J]. 中华肝脏病学杂志, 2015, 23(6): 464-466
- 18 任贺庄, 毕砲红, 康凯. 肝炎后肝硬化病程发展与饮酒的关系[J]. 临床内科杂志, 2014, 31(7):488-489
- 19 Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Lavalle-Gonzalez FJ, et al. Subclinical abnormal glucose tolerance is a predictor of death in liver cirrhosis [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(22):7011-7018

(收稿日期:2019-07-12)

(修回日期:2019-09-17)

(上接第 133 页)

- 18 Olatunji OJ, Chen H, Zhou Y. Lycium chinense leaves extract ameliorates diabetic nephropathy by suppressing hyperglycemia mediated renal oxidative stress and inflammation [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102(1): 1145-1151
- 19 Han Y, Xu X, Tang C, et al. Reactive oxygen species promote tubular injury in diabetic nephropathy: The role of the mitochondrial ros-txnip-nlrp3 biological axis [J]. Redox Biol, 2018, 169(1): 32-46
- 20 Agarwal SK, Saikia UK, Sarma D, et al. Assessment of glomerular and tubular function in the evaluation of diabetic nephropathy: a cross-sectional study [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2018, 22(4): 451-456
- 21 Eriguchi M, Lin M, Yamashita M, et al. Renal tubular ACE-mediated tubular injury is the major contributor to microalbuminuria in early diabetic nephropathy [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 314(4): F531-F542

- 22 Hashimoto Y, Yamagishi S, Mizukami H, et al. Polyol pathway and diabetic nephropathy revisited: Early tubular cell changes and glomerulopathy in diabetic mice overexpressing human aldose reductase [J]. J Diabetes Investig, 2011, 2(2): 111-122
- 23 Udomah FP, Ekpenyong Ekrikpo U, Effa E, et al. Association between urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and microalbuminuria in Diabetic Black Africans [J]. Int J Nephrol, 2012, 23(5): 234-238
- 24 Thomas MC, Burns WC, Cooper ME. Tubular changes in early diabetic nephropathy [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2005, 12(2): 177-186
- 25 Magri CJ, Fava S. The role of tubular injury in diabetic nephropathy [J]. Eur J Intern Med, 2009, 20(6): 551-555

(收稿日期:2019-07-22)

(修回日期:2019-08-26)