

尿三叶因子 3 联合尿微量白蛋白、 $\alpha 1$ 微球蛋白、转铁蛋白对糖尿病肾病的诊断价值

姚燕珍 李翊卫 鲍舟君 徐岳军 竺王玉

【摘要】 目的 探讨尿三叶因子 3(UTFF3)联合尿微量白蛋白(UA1b)、尿 $\alpha 1$ 微球蛋白(UA1M)、尿转铁蛋白(UTf)对糖尿病肾病的诊断价值。方法 选取糖尿病肾病患者 93 例为研究对象,以 43 例健康体检者为对照。采用酶联免疫吸附试验检测两者 UTFF3 水平,特定蛋白分析仪检测 UA1b、UA1M、UTf 水平,并采用尿肌酐值(UCr)进行校正,受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标及联合预测值在糖尿病肾病中的诊断价值。结果 ROC 曲线显示在糖尿病肾病诊断中 UTFF3、UA1b、UA1M 和 UTf 及联合预测值的曲线下面积(AUC)为 0.926、0.931、0.844、0.882、0.956,灵敏度和特异度分别为 0.8172、0.8387、0.6344、0.8495、0.8925 和 1.0000、0.9070、0.9070、0.7907、0.9302,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);在早期糖尿病肾病诊断中,AUC 分别为 0.894、0.889、0.766、0.810、0.930,灵敏度和特异度分别为 0.7931、0.8103、0.7241、0.7586、0.8276 和 0.9535、0.8605、0.6977、0.7907、0.9302,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。联合预测值 AUC 明显高于单个检测项目,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析表明 UTFF3 为早期糖尿病肾病的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 UTFF3 是诊断糖尿病肾病的有效生物标志物,联合 UA1b、UA1M 和 UTf 具有更高的诊断价值。

【关键词】 糖尿病肾病 三叶因子 3 微量白蛋白 $\alpha 1$ 微球蛋白 尿液

Urine trefoil factor 3 combined with microalbumin, $\alpha 1$ microglobulin, and transferrin in diagnosis of diabetic nephropathy YAO Yanzhen, LI Yiwei, BAO Zhoujun, et al. Clinical Laboratory, Zhoushan Hospital, Zhoushan 316021, China

【Abstract】 Objective To assess the diagnostic value of urinary trefoil factor 3 (UTFF3) combined with urinary microalbumin (UA1b), urinary $\alpha 1$ microglobulin (UA1M) and urinary transferrin (UTf) in diabetic nephropathy. Methods Ninety-three patients with diabetic nephropathy were selected as the study objects, and forty-three healthy physical examination subjects were selected as the control group. The levels of UTFF3 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA), and the levels of UA1b, UA1M and UTf were measured by specific protein analyzer. The results were corrected by urinary creatinine (UCr). The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of each factors and their combination in predicting diabetic nephropathy. Results The ROC curve showed that the areas under the curve (AUC) of UTFF3/UCr, UA1b/UCr, UA1M/UCr and UTf/UCr and their combination in predicting diabetic nephropathy were 0.926, 0.931, 0.844, 0.882, 0.956, respectively, and the sensitivity and specificity were 0.8172, 0.8387, 0.6344, 0.8495, 0.8925 and 1.0000, 0.9070, 0.9070, 0.7907, 0.9302, respectively (all $P < 0.05$). In early stage of diabetic nephropathy, the AUCs were 0.894, 0.889, 0.766, 0.810, 0.930, respectively; and the sensitivity and specificity were 0.7931, 0.8103, 0.7241, 0.7586, 0.8276 and 0.9535, 0.8605, 0.6977, 0.7907, 0.9302, respectively (all $P < 0.05$). The AUC of combination was significantly higher than those of single factor($P < 0.05$). Multivariable logistic regression analysis showed that UTFF3 was potential predictor for the early stage of diabetic nephropathy ($P < 0.05$). Conclusion UTFF3 is a new effective biomarker for the diagnosis of diabetic nephropathy. Moreover, UTFF3 combined with microalbumin, $\alpha 1$ microglobulin and transferrin has higher diagnostic value and worthy for the clinical application.

【Key words】 Diabetic nephropathy Trefoil factor 3 Microalbumin $\alpha 1$ microglobulin Urine

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.11.2019-3630

基金项目:舟山市医药卫生科技计划项目(2015B02)

作者单位:316021 浙江省舟山医院检验中心(姚燕珍、李翊卫、鲍舟君、徐岳军),细胞分子生物实验室(竺王玉)

通信作者:竺王玉, E-mail: zhuwangyu24@sina.cn

糖尿病肾病是糖尿病患者常见的并发症,且病死率高,严重影响患者的生活质量和生命安全,早期诊断糖尿病肾病对控制糖尿病的进展具有重要的临床意义^[1-2]。目前,尿白蛋白是糖尿病肾病诊断的重要依据,特别是尿微量白蛋白(urinary microalbumin, UAlb)的检测有助于早期诊断糖尿病肾病。然而单一指标的灵敏度和特异度均存在一定的不足,多指标联合诊断可能更具有优势。笔者团队在前期研究中发现了一种新的可用于诊断糖尿病肾病的生物标志物—尿三叶因子 3(urinary trefoil factor 3, UTFF3)。UTFF3 水平随着糖尿病肾病的进展逐渐升高,而且与尿微量白蛋白(urinary microalbumin, UAlb)、尿 $\alpha 1$ 微球蛋白(urinary $\alpha 1$ microglobulin, UA1M)、尿转铁蛋白(urinary transferrin, UTf)水平均呈明显的正相关^[3]。三叶因子 3(trefoil factor 3, TFF3)是三叶因子家族成员,与细胞代谢、组织再生修复以及免疫调节等关系密切^[4-5],且 TFF3 在肾小管上皮细胞再生修复中也发挥了重要作用,可作为判断肾功能的生物标志物^[8-9]。然而,在糖尿病肾病患者中,UTFF3 联合 UAlb、UA1M 和 UTf 等指标是否具有较好的诊断效能还不明确。因此,本研究拟应用受试者工作特征(ROC)曲线联合多因素 logistic 回归分析探讨 UTFF3 联合 UAlb、UA1M 和 UTf 在糖尿病肾病中的诊断价值,以期为早期发现糖尿病肾病及治疗监测提供有效的生物标志物,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性选取 2015 年 10 月至 2016 年 12 月在本院明确诊断为糖尿病肾病的患者 93 例,男 56 例,女 37 例;年龄 31~89(63.7 $\pm$ 12.2)岁。糖尿病肾病诊断标准参照《糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)》^[10]。其中 31 例为糖尿病正常尿蛋白期,27 例为微量蛋白尿期,35 例为临床蛋白尿期。早期糖尿病肾病包括正常尿蛋白期和微量蛋白尿期。排除标准:排除慢性肝病、特殊类型糖尿病、肿瘤、消化系统疾病、1 型糖尿病、自身免疫性疾病、急慢性感染性疾病、服用非甾体抗炎药、长期应用糖皮质激素以及其他类型肾病等。另选取同期来本院体检的健康体检者 43 例为对照,其中男 25 例,女 18 例;年龄 31~76(61.2 $\pm$ 11.1)岁。糖尿病肾病患者与正常体检者性别、年龄比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会批准,受试者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 UTFF3 检测 收集正常体检者及糖尿病肾病患者晨尿,均采集中段尿。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)

检测,试剂产自美国 R&D 公司(批号:341664),严格按照试剂说明书进行操作。UTFF3 水平使用尿肌酐(UCr)水平进行校正。

1.2.2 UAlb、UA1M、UTf 检测 应用 BECKMAN COULTER IMMAGE 800 型特殊蛋白分析仪检测患者晨尿标本 UAlb、UA1M、UTf 水平,采用散射速率浊度法,试剂为原装配套试剂(批号分别为:M511497、M610527、M511498)。AU5800 型全自动生化分析仪检测尿肌酐水平(试剂批号:AUZ3245),方法为苦味酸法。UAlb、UA1M、UTf 水平均应用 UCr 水平进行校正。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组比较采用 Mann-Whitney U 检验。ROC 曲线分析各指标用于诊断糖尿病肾病的灵敏度、特异度,计算最佳 Cut-off 值。采用单因素及多因素 logistic 回归分析疾病危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病肾病患者和正常体检者 UTFF3、UAlb、UA1M 和 UTf 水平比较 糖尿病肾病患者 UTFF3、UAlb、UA1M 和 UTf 水平均明显高于正常体检者,两者比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 早期糖尿病肾病患者和正常体检者 UTFF3、UAlb、UA1M 和 UTf 水平比较 早期糖尿病肾病患者 UTFF3、UAlb、UA1M 和 UTf 水平均明显高于正常体检者,两者比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 UTFF3、UAlb、UA1M 和 UTf 水平对糖尿病肾病的诊断效能比较 ROC 曲线分析结果显示,UTFF3、UAlb、UA1M、UTf 对糖尿病肾病诊断的 AUC 分别为 0.926、0.931、0.844、0.882,灵敏度和特异度分别为 0.8172、0.8387、0.6344、0.8495 和 1.0000、0.9070、0.9070、0.7907,见表 3。多因素 logistic 回归分析该 4 项指标联合诊断糖尿病肾病的效能,计算联合预测值,ROC 曲线分析联合预测值,结果显示联合预测值诊断糖尿病肾病的 AUC 为 0.956,灵敏度和特异度分别为 0.8925 和 0.9302。将各指标 AUC 进行比较,UAlb AUC 明显高于 UA1M($P < 0.05$);UTFF3 AUC 明显高于 UA1M($P < 0.05$),但其与 UAlb、UTf 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。联合预测值 AUC 则明显高于 UA1M、UTf 及 UTFF3,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),与 UAlb 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。UTFF3、UAlb、UA1M、UTf 水平以及联合预测值对糖尿病肾病的诊断效能 ROC 曲线比较见图 1(插图)。

表 1 糖尿病肾病患者和正常体检者 UTFF3、UA1b、UA1M 和 UTf 水平比较

分组	n	UTFF3/UCr(ng/mg)	UA1b/UCr(mg/g)	UA1M/UCr(mg/g)	UTf/UCr(mg/g)
糖尿病肾病	93	558.65(321.59~791.28)	186.79(15.91~546.97)	22.74(10.53~51.53)	8.04(2.74~26.12)
正常体检者	43	184.44(140.80~230.59)	4.66(3.16~7.01)	6.23(4.17~11.79)	1.30(0.97~1.80)
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 早期糖尿病肾病患者和正常体检者 UTFF3、UA1b、UA1M 和 UTf 水平比较

分组	n	UTFF3/UCr(ng/mg)	UA1b/UCr(mg/g)	UA1M/UCr(mg/g)	UTf/UCr(mg/g)
早期糖尿病肾病	58	443.68(279.70~569.09)	24.26(8.37~158.12)	12.84(8.29~25.11)	3.45(1.90~6.43)
正常体检者	43	184.44(140.80~230.59)	4.66(3.16~7.01)	6.23(4.17~11.79)	1.30(0.97~1.80)
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.4 糖尿病肾病危险因素分析 以糖尿病肾病为因变量,按照 Cut-off 值对 UTFF3、UA1b、UA1M、UTf 赋值,并设为自变量,单因素 logistic 回归分析结果显示,UA1b、UA1M、UTf 水平均是糖尿病肾病患者的危险因素(均 $P<0.05$);多因素 logistic 回归分析结果表明 UA1b 为糖尿病肾病的独立危险因素($P<0.05$),见表 3。

2.5 UTFF3、UA1b、UA1M 和 UTf 水平对早期糖尿病肾病的诊断效能比较 ROC 曲线分析结果显示,UTFF3、UA1b、UA1M 和 UTf 水平在糖尿病肾病诊断中的 AUC 分别为 0.894、0.889、0.766、0.810,灵敏度和特异度分别为 0.7931、0.8103、0.7241、0.7586 和 0.9535、0.8605、0.6977、0.7907,见表 4。将上述 4 项指标纳入多因素 logistic 回归分析,计算该 4 项指标联合预测值,ROC 曲线分析联合预测值,结果表明其在诊断早期糖尿病肾病的 AUC 为 0.930,灵敏度和特异度分别为 0.8276 和 0.9302,见表 4。将各 AUC 进行比较,结果表明,UA1b AUC 明显高于 UA1M($P<0.05$),UTFF3 AUC 明显高于 UA1M($P<$

0.05),但 UTFF3 与 UA1b、UTf 以及联合预测值比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。而联合预测值 AUC 则明显高于 UA1M、UTf(均 $P<0.05$),但与 UA1b、UTFF3 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。UTFF3、UA1b、UA1M、UTf 水平以及联合预测值对早期糖尿病肾病的诊断效能 ROC 曲线比较见图 2(插图)。

2.6 早期糖尿病肾病危险因素分析 将早期糖尿病肾病设为因变量,各项检测指标为自变量,按照 Cut-off 值对 UTFF3、UA1b、UA1M、UTf 进行赋值,单因素 logistic 回归分析结果表明 UTFF3、UA1b、UA1M、UTf 水平是早期糖尿病肾病的危险因素(均 $P<0.05$);多因素 logistic 回归分析则显示 UTFF3、UA1b 为早期糖尿病肾病患者的独立危险因素(均 $P<0.05$),见表 5。

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病的重要并发症,早期发现糖尿病患者肾损害对于延缓糖尿病的进展具有积极意义。

表 3 UTFF3、UA1b、UA1M 和 UTf 水平对糖尿病肾病的诊断效能

检测项目	Cut-off	Youden 指数	灵敏度	特异度	AUC(95%CI)	P 值
UTFF3/UCr	>288.63	0.8172	0.8172	1.0000	0.926(0.868~0.964)	<0.0001
UA1b/UCr	>8.44	0.7457	0.8387	0.9070	0.931(0.874~0.967)	<0.0001
UA1M/UCr	>15.24	0.5414	0.6344	0.9070	0.844(0.772~0.901)	<0.0001
UTf/UCr	>1.9	0.6402	0.8495	0.7907	0.882(0.815~0.931)	<0.0001
联合预测值	>0.538	0.8227	0.8925	0.9302	0.956(0.907~0.984)	<0.0001

表 4 UTFF3、UA1b、UA1M 和 UTf 水平对早期糖尿病肾病的诊断效能

检测项目	Cut-off	Youden 指数	灵敏度	特异度	AUC(95%CI)	P 值
UTFF3/UCr	>264.99	0.7466	0.7931	0.9535	0.894(0.817~0.946)	<0.0001
UA1b/UCr	>7.56	0.6708	0.8103	0.8605	0.889(0.811~0.943)	<0.0001
UA1M/UCr	>9.03	0.4218	0.7241	0.6977	0.766(0.671~0.844)	<0.0001
UTf/UCr	>1.9	0.5493	0.7586	0.7907	0.810(0.720~0.881)	<0.0001
联合预测值	>0.538	0.757	0.8276	0.9302	0.930(0.862~0.971)	<0.0001

表 5 早期糖尿病肾病危险因素分析

检测指标	回归系数	标准差	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
单因素 logistic 分析						
UTFF3/UCr	4.364	0.793	30.257	<0.001	78.583	16.596~372.102
UAlb/UCr	3.271	0.553	34.988	<0.001	26.348	8.912~77.898
UA1M/UCr	1.801	0.443	16.507	<0.001	6.058	2.541~14.444
UTt/UCr	2.474	0.484	26.087	<0.001	11.873	4.594~30.684
多因素 logistic 分析						
UTFF3/UCr	4.131	1.025	16.253	<0.001	62.262	8.355~463.984
UAlb/UCr	2.817	0.815	11.956	0.001	16.729	3.388~82.601
UA1M/UCr	-1.865	1.001	3.467	0.063	0.155	0.022~1.103
UTt/UCr	1.226	0.860	2.031	0.154	3.407	0.631~18.393

临床上常应用血肌酐及肾小球滤过率等来判断肾功能损害情况,但是血肌酐灵敏度较低,而肾小球滤过率在肾损害达到 50%才会出现变化^[11]。笔者团队前期研究发现 UTFF3 水平随着糖尿病肾病损害加重不断升高^[3]。2008 年,美国食品药品监督管理局批准 UTFF3 为判断临床前试验药物肾毒性的指标之一^[12]。有研究表明,UTFF3 和 UAlb 水平是预测肾损害最有效的指标之一,而且与慢性肾病的进展密切相关,并且可作为慢性肾病的预后预测指标^[12-15]。UTFF3 主要位于肾小管上皮细胞中,特别是在髓袢升支粗段的亨利氏套及远端小管的初始段,高血糖持续刺激肾小管后,UTFF3 分泌增高,发挥抗肾小管损伤的屏障作用^[16-17]。

本研究结果显示,UTFF3 水平在诊断糖尿病肾病的 AUC 为 0.926,灵敏度和特异度为 0.8172 和 1.0000,在早期糖尿病肾病中 AUC 为 0.894,灵敏度和特异度为 0.7931 和 0.9535,明显高于 UA1M 在诊断早期糖尿病肾病中的灵敏度和特异度。值得注意的是,UTFF3 水平在诊断糖尿病肾病中的特异度为 1.0000。因此,在肾功能损害的鉴别诊断中,UTFF3 将是非常有力的指标之一。另外,多因素分析结果表明 UTFF3 是早期糖尿病肾病的危险因素之一,其在评估糖尿病肾损害中具有重要作用。但是在糖尿病肾病的多因素回归分析中,因 UTFF3 的特异度为 1.0000,因此致其无统计学意义,尚需增大样本量作进一步的研究证实。目前,单一指标已不能满足临床需求,本研究结果显示 UTFF3 联合其他肾损害指标具有更高的诊断效能,UTFF3 联合 UAlb、UA1M、UTt 的预测值具有较单一指标更高的 AUC、灵敏度和特异度^[18],多指标联合的预测值对发现早期糖尿病肾病具有重要作用,值得在临床推广应用。

综上所述,UTFF3 为早期诊断糖尿病肾病的生物标记物,且联合其他尿液指标如 UAlb、UA1M、UTt,对糖尿病肾病具有更高的诊断效能,具有重要的临床意义。

4 参考文献

- [1] Khedr EM, Fawi G, Allah Abbas MA, et al. Prevalence of diabetes and diabetic neuropathy in Qena Governorate: population-based survey[J]. Neuroepidemiology, 2016, 46(3):173-181. DOI: 10.1159/000444056.
- [2] 张路霞, 王海燕. 从流行病学的角度探讨我国糖尿病肾病的发病趋势及对策[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(9):804-805. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.09.026.
- [3] 姚燕珍, 李翊卫, 鲍舟君, 等. 三叶因子 3 在糖尿病肾病中的研究[J]. 中国预防医学杂志, 2018, 19(2):119-123. DOI: 10.16506/j.1009-6639.2018.02.009
- [4] Lubka M, Müller M, Baus-Loncar M, et al. Lack of Tff3 peptide results in hearing impairment and accelerated presbycusis[J]. Cell Physiol Biochem, 2008, 21(5-6):437-444. DOI: 10.1159/000129636.
- [5] Xue Y, Shen L, Cui Y, et al. Tff3, as a novel peptide, regulates hepatic glucose metabolism[J]. PLoS One, 2013, 8(9):e75240. DOI: 10.1159/000129636.
- [6] Barrera GJ, Tortolero GS. Trefoil factor 3 (TFF3) from human breast milk activates PAR-2 receptors, of the intestinal epithelial cells HT-29, regulating cytokines and defensins[J]. Bratisl Lek Listy, 2016, 117(6):332-339. DOI: 10.1371/journal.pone.0075240.
- [7] Bijelic N, Belovari T, Tolusic Levak M, et al. Localization of trefoil factor family peptide 3 (TFF3) in epithelial tissues originating from the three germ layers of developing mouse embryo[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2017, 17(3):241-247. DOI: 10.17305/bjbm.2017.1838.
- [8] Mohammadi-Shemirani P, Sjaarda J, Gerstein HC, et al. A mendelian randomization-based approach to identify early and sensitive diagnostic biomarkers of disease[J]. Clin Chem, 2019, 65(3):427-436. DOI: 10.1373/clinchem.2018.291104.
- [9] Mhawech-Fauceglia P, Wang D, Samrao D, et al. Trefoil factor family 3 (TFF3) expression and its interaction with estrogen receptor(ER) in endometrial adenocarcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2013, 130(1):174-180. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.03.030.

(下转第 1134 页)

cma.j.issn.0254-1432.2013.05.002.

- [2] Sókra L, Šiller J. [Obstructed defecation syndrome – review article] [J]. *Rozhledy*, 2017, 96(6):247.
- [3] Wald A, Scarpignato C, Mueller-Lissner S, et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(7):917-930.DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03806.x.
- [4] Suzuki R, Fukuyama K, Miyazaki Y, et al. Contact urticaria syndrome and protein contact dermatitis caused by glycerin enema[J]. *JAAD Case Rep*, 2016, 2(2):108-110. DOI:10.1016/j.jdc.2015.12.011.
- [5] Bove A, Bellini M, Battaglia E, et al. Consensus statement AIGO/SICCR: Diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part I: Diagnosis)[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(14):1555.DOI:10.3748/wjg.v18.i14.1555.
- [6] Lalwani N, El Sayed RF, Kamath A, et al. Imaging and clinical assessment of functional defecatory disorders with emphasis on defecography[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019. DOI: 10.1007/s00261-019-02142-9. [Epub ahead of print]
- [7] 张波, 王凡, 朱萍萍, 等. 盆底肌反常收缩 284 例肌电图分析[J]. *中国厂矿医学*, 2009, 22(5):608-609.
- [8] Alame A, Bahna H. Evaluation of Constipation[J]. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 2012, 25(1):005-011.DOI:10.1055/s-0032-1301753.
- [9] Li M, Jiang T, Peng P, et al. MR Defecography in Assessing Functional Defecation Disorder: Diagnostic Value of the Defecation Phase in Detection of Dyssynergic Defecation and Pelvic Floor Prolapse in Females[J]. *Digestion*, 2019,100(2):1-8. DOI: 10.1159/000494249.
- [10] 方亚萍, 王瑾, 奚如玉. 开塞露对直肠感觉功能的影响[J]. *按摩与康复医学*, 2016, 7(14):50-51.
- [11] 刘勇敢, 张杰民, 于文德. 出口梗阻型便秘中肛门内括约肌作用观察[J]. *中国肛肠病杂志*, 2007, 27(1):14-15. DOI:10.3969/j.issn.1000-1174.2007.01.003.
- [12] Tomaru A, Ishii A, Kishibayashi N, et al. Susceptibility to Adenosine Agonists of Giant Migrating Contractions Induced by Glycerol Enema in Anesthetized Rats[J]. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 1994, 65(4):361-365.DOI:10.1254/jip.65.361.
- [13] Mathers SE, Kempster PA, Swash M, et al. Constipation and paradoxical puborectalis contraction in anismus and Parkinson's disease: a dystonic phenomenon? [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988, 51(12):1503-1507.DOI:10.1136/jnnp.51.12.1503.
- [14] 吴美治. 开塞露改良肛注治疗混合痔患者术后便秘的效果观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(7):84-85.
- [15] 余微波, 高飞, 徐青. 开塞露的不当使用与直肠溃疡[J]. *中国康复理论与实践*, 2009, 8:752-754.
- [16] Sardi C, Garetto S, Capone L, et al. Experimental Paradigm for the Assessment of the Non-pharmacological Mechanism of Action in Medical Device Classification: The Example of Glycerine as Laxative[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1410.DOI:10.3389/fphar.2018.01410.

(收稿日期:2020-02-13)

(本文编辑:陈丽)

(上接第 1130 页)

- [10] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识 (2014 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(11):792-801. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.11.004.
- [11] Devarajan P. The use of targeted biomarkers for chronic kidney disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2010, 17(6):469-479. DOI: 10.1053/j.ackd.2010.09.002.
- [12] Dieterle F, Sistare F, Goodsaid F, et al. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMA and Predictive Safety Testing Consortium[J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(5):455-462. DOI:10.1038/nbt.1625.
- [13] Ibrahim ME, Chang C, Hu Y, et al. Pharmacokinetic determinants of cisplatin-induced subclinical kidney injury in oncology patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(1):51-57. DOI:10.1007/s00228-018-2552-z.
- [14] Toshio Y, Hitoshi S, Keiko T, et al. Urine Trefoil Factors as Prognostic Biomarkers in Chronic Kidney Disease[J]. *Biomed Research International*, 2018, 2018:1-11. DOI: 10.1155/2018/3024698.
- [15] Lebherz-Eichinger D, Tudor B, Ankersmit HJ, et al. Increased trefoil factor 2 levels in patients with chronic kidney disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):e0174551. DOI:10.1371/journal.pone.0174551.
- [16] Tanaka K, Sugiyama H, Yamanari T, et al. Renal expression of trefoil factor 3 mRNA in association with tubulointerstitial fibrosis in IgA nephropathy[J]. *Nephrology(Carlton)*, 2018, 23(9):855-862. DOI: 10.1111/nep.13444.
- [17] Lebherz-Eichinger D, Tudor B, Ankersmit HJ, et al. Trefoil Factor 1 excretion is increased in early stages of chronic kidney disease[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0138312. DOI: 10.1371/journal.pone.0138312.
- [18] Brott DA, Furlong ST, Adler SH, et al. Characterization of renal biomarkers for use in clinical trials: effect of preanalytical processing and qualification using samples from subjects with diabetes[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:3191-3198. DOI: 10.2147/DDDT.S78792.

(收稿日期:2019-12-06)

(本文编辑:李媚)