

血清肌酐联合胱抑素 C 对慢性肾衰竭患者的预测价值分析

罗小宝, 黄丽, 黄德喜

(铜陵市立医院检验科, 安徽 铜陵 244099)

【摘要】目的: 探讨血清肌酐(CR)联合胱抑素 C(CYC)对慢性肾衰竭(CRF)患者的预测价值。**方法:** 选取 90 例 CRF 患者为研究对象, 依据慢性肾脏疾病(CKD)不同进展分为 CKD3 期($n=28$)、CKD4 期($n=33$)及 CKD5 期($n=29$); 另选取同期健康体检者作为对照组($n=45$)。采用受试者工作特征(ROC)曲线验证 CR 联合 CYC 的预测价值; Logistics 回归分析独立影响因素; 建立人工神经网络模型并验证。**结果:** CRF 组高血压、糖尿病患病率、HBA1c、GLU、URCA、BUN、WBC、TG、hs-CRP、CR、CYC 等指标均高于对照组($P<0.05$)。CR 联合 CYC 的 AUC 为 0.895, CR、CYC 截断值分别为 $51.32 \mu\text{mol/L}$ 及 0.76mg/L 。HBA1c、GLU、BUN、WBC、hs-CRP、CR、CYC 水平在不同 CKD 分期中, 差异有统计学意义($P<0.05$), HBA1c、BUN、WBC、hs-CRP、CR、CYC 水平升高是 CRF 进展的独立危险因素($P<0.05$)。人工神经网络模型显示, CR、CYC、BUN 权重较高, 模型 AUC 为 0.869 (95% CI: 0.786 ~ 0.915, $P<0.05$), 一致性指数为 0.873; 校准曲线 Hosmer-Lemeshow 检验结果差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 血清 CR 联合 CYC 对 CRF 有较高预测价值, HBA1c、BUN、WBC、hs-CRP、CR、CYC 水平是 CRF 患者 CKD 进展的危险因素。

【关键词】 血清肌酐; 胱抑素 C; 慢性肾衰竭; 人工神经网络模型

【中图分类号】 R692.5 **【文献标志码】** A

Predictive value of serum creatinine combined with cystatin C in patients with chronic renal failure

LUO Xiao-bao, HUANG Li, HUANG De-xi

(Department of Laboratory, Tongling Municipal Hospital, Tongling 244099, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To explore the predictive value of serum creatinine (CR) combined with cystatin C (CYC) in patients with chronic renal failure (CRF). **Methods:** A total of 90 CRF patients were selected as the research subjects. According to the staging criteria of chronic kidney disease (CKD), the patients were divided into three stages: CKD 3 ($n=28$), CKD 4 ($n=33$) and CKD 5 ($n=29$). Another 45 patients with sound renal function in the same period were included in the control group. The predictive value of CR combined with CYC was verified by receiver operating characteristic (ROC) curve. Independent influencing factors were analyzed by multivariate Logistics regression. The artificial neural network model was established and verified. **Results:** The proportion of hypertension and diabetes and the levels of HBA1c, GLU, URCA, BUN, WBC, TG, hs-CRP, CR and CYC in the CRF group were higher than those in the control group ($P<0.05$). CR in conjunction with CYC's AUC = 0.895. The optimal critical values of CR and CYC were $51.32 \mu\text{mol/L}$ and 0.76mg/L , respectively. There were significant differences in the levels of HBA1c, GLU, BUN, WBC, hs-CRP, CR and CYC in different CKD stages ($P<0.05$), and increased levels of HBA1c, BUN, WBC, hs-CRP, CR and CYC were independent risk factors for the progression of CRF ($P<0.05$). The artificial neural network model showed that CR, CYC, and BUN had higher weights, with a model AUC of 0.869 (95% CI: 0.786 ~ 0.915, $P<0.05$). The consistency index was 0.873. There was no significant difference in the results of Hosmer-Lemeshow test ($P>0.05$). **Conclusion:** The levels of CR combined with CYC has high predictive value for CRF. The levels of HBA1c, BUN, WBC, hs-CRP, CR and CYC are all risk factors for CKD progression in patients with CRF.

【Key words】 Serum creatinine; Cystatin C; Chronic renal failure; Artificial neural network model

慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)是肾脏慢性疾病进展的终末结局, 由于肾脏具有强大的代偿能力, 导致肾脏出现损伤后不易展现出特异性改

变, 早期症状也较为隐匿, 乏力、水肿、尿多等症状常被患者忽视^[1]。血肌酐(serum creatinine, CR)是人体肌酸经脱水后形成的一种内生代谢产物, 随血液

流经肾脏代谢后排出,血清 CR 水平主要由肾决定,如果 CR 严重增高,普遍代表肾功能不全、甚至衰竭^[2]。胱抑素 C(cystatin C,CYC)是一种相对分子质量较低的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,当血液流经肾脏,CYC 可自由通过肾小球并存在于超滤液中,且与其他蛋白质缺乏接触,几乎完全被近端小管上皮细胞重吸收后代谢分解^[3]。本研究回顾性分析 CRF 患者的影响因素,旨在探讨 CR 联合 CYC 对患者的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 10 月至 2022 年 10 月铜陵市立医院收治的 90 例 CRF 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《慢性肾脏病早期筛查,诊断及防治指南(2022 年版)》中 CRF 的诊断标准^[4];(2)患者均接受常规体检和影像学检查后确诊,包括血常规、尿常规、CT、B 超等;(3)至少存在 3 个月的肾脏损害或肾功能降低,美国慢性肾脏疾病(chronic kidney disease,CKD)3~5 期者;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并脑出血等严重心脑血管疾病患者;(2)患有已确诊的血液、免疫系统疾病;(3)伴随原发性肝功能障碍、癌症者;(4)近 6 个月内有重大外伤史;(5)过敏体质者。其中男性 51 例,女性 39 例,年龄(51.83 ± 10.64)岁;依据 CKD 分期标准^[5]将 CKD 患者分为 CKD3 期组($n=28$)、CKD4 期组($n=33$)和 CKD5 期组($n=29$)。另选取 45 名同期于本院体检的肾功能健全者为对照组。研究期间受试者均无脱落。研究项目通过本院伦理委员会审查批准后实施。

1.2 观察指标

1.2.1 一般资料 通过电子病历收集入选患者的一般资料:姓名、年龄、性别、体重、吸烟史、饮酒史、冠心病史、高血压史、糖尿病史、CRF 病程、肾炎病史等。

1.2.2 实验室生化指标收集 患者入院 24 h 内,在夜间禁食 8~12 h 后,于次日清晨空腹状态时留晨尿后,取其静脉血约 5 mL,EDTA 抗凝血用 MQ-2000PT 糖化血红蛋白(HbA1c)分析仪测定 HbA1c 水平,采用 AU5800 全自动生化分析仪测定血糖(GLU)、尿酸(URCA)、尿素氮(BUN)、CYC、CR、TC、TG、LDL-C、HDL-C、ALT、AST 水平,采用 mindray CRP-M100 特定蛋白免疫分析仪测定超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),采用 mindray BC-6700 血液细胞分析仪测定 WBC、Hb。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,多组间比较行 F 检验;计数资料用 [$n(\%)$] 表示,组间比较用独立样本 χ^2 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 CR、CYC 及二者联合对 CRF 的预测价值。独立影响因素行 Logistic 回归分析。使用 Python3.6 基于 Softmax 策略构建人工神经网络模型,ROC 曲线和校准曲线评价模型的输出结果。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象一般资料比较

两组对象高血压、糖尿病患病率、HbA1c、GLU、URCA、BUN、TG、WBC、hs-CRP、CR、CYC 等指标比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组研究对象一般资料分析 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	CRF 组($n=90$)	对照组($n=45$)	t/χ^2 值	P 值
性别			0.731	0.393
男	51(56.67)	22(48.89)		
女	39(43.33)	23(51.11)		
年龄(岁)	51.83 ± 10.64	52.58 ± 12.96	0.358	0.721
体重(kg)	63.42 ± 15.74	64.17 ± 15.36	0.263	0.793
吸烟史(年)	25(27.78)	13(28.89)	0.018	0.892
饮酒史(年)	19(21.11)	8(17.78)	0.208	0.648
冠心病	15(16.67)	6(13.33)	0.254	0.614
高血压	48(53.33)	11(24.44)	10.176	0.001
糖尿病	28(31.11)	6(13.33)	5.032	0.025
HbA1c(%)	7.67 ± 2.41	4.48 ± 1.31	8.279	<0.001
GLU(mmol/L)	9.15 ± 2.24	8.07 ± 1.92	2.765	0.006
Hb(g/L)	117.05 ± 20.36	116.87 ± 20.35	0.048	0.961
URCA(μ mol/L)	328.16 ± 58.04	297.38 ± 42.95	3.150	0.002
BUN(mmol/L)	5.46 ± 1.79	4.78 ± 1.39	2.232	0.027
TC(mmol/L)	5.17 ± 0.84	5.23 ± 0.76	0.404	0.687
TG(mmol/L)	1.53 ± 0.43	1.29 ± 0.41	3.104	0.002
HDL-C(mmol/L)	1.27 ± 0.35	1.33 ± 0.16	1.093	0.276
LDL-C(mmol/L)	8.16 ± 1.57	8.52 ± 1.12	1.372	0.172
ALT(U/L)	28.61 ± 15.13	28.04 ± 12.48	0.218	0.828
AST(U/L)	33.49 ± 14.81	33.87 ± 14.79	0.141	0.888
WBC($\times 10^9/L$)	9.04 ± 2.22	5.61 ± 1.68	9.133	<0.001
hs-CRP(mg/L)	6.60 ± 1.14	4.34 ± 0.18	13.193	<0.001
CR(μ mol/L)	54.83 ± 14.36	43.26 ± 11.55	4.696	<0.001
CYC(mg/L)	0.79 ± 0.24	0.63 ± 0.15	4.087	<0.001

2.2 CR、CYC 及联合预测因子预测 CRF 的 ROC 曲线

ROC 曲线显示:CR、CYC 预测 CRF 的截断值分

别为 51.32 $\mu\text{mol/L}$ 和 0.76 mg/L , CR、CYC 及联合因子 PF 的 AUC 均 > 0.800, 其中联合预测因子 PF 的 AUC 大于各原始协变量, 联合预测因子 PF 的工

作性能优于 CR、CYC 单独作为预测指标的工作性能, 联合预测因子 PF 对 CRF 的预测价值最高。见表 2 及图 1。

表 2 联合预测因子及各原始协变量对 CRF 的预测 ROC 曲线参数

指标	AUC 值	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确率 (%)	95% CI	约登指数	P 值
PF	0.895	-	85.78	90.36	88.43	0.84-0.95	0.76	<0.01
CYC	0.847	0.76 mg/L	80.33	84.32	80.38	0.81 ~ 0.91	0.65	<0.01
CR	0.802	51.32 $\mu\text{mol/L}$	75.85	80.23	77.48	0.80 ~ 0.88	0.48	<0.01

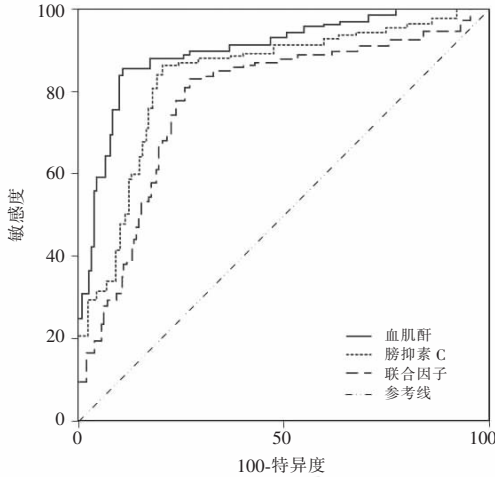


图 1 联合预测因子及各原始协变量预测 CRF 的 ROC 曲线

2.3 不同 CKD 分期患者单因素分析

不同 CKD 分期患者 HBA1c、GLU、BUN、WBC、hs-CRP、CR、CYC 等指标比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 而性别、年龄、体重、吸烟史、饮酒史、冠心病、高血压、糖尿病患病率、肾炎病史、Hb、URCA、TC、TG、HDL-C、LDL-C、ALT、AST 等指标比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 CRF 患者不同 CKD 分期临床资料的单因素分析
[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

因素	CKD3 期组 (n=28)	CKD4 期组 (n=33)	CKD5 期组 (n=29)	F/χ^2 值	P 值
性别				2.348	0.435
男	15(29.41)	19(37.25)	17(33.33)		
女	13(33.33)	14(35.90)	12(30.77)		
年龄(岁)	51.01 \pm 10.95	50.14 \pm 10.36	52.87 \pm 11.42	13.978	0.831
体重(kg)	64.06 \pm 14.57	64.19 \pm 15.23	63.15 \pm 14.32	0.138	0.559
病程(年)	2.39 \pm 0.17	2.47 \pm 0.25	2.64 \pm 0.15	6.145	0.176
吸烟史	9(32.14)	8(24.24)	8(27.59)	0.472	0.790
饮酒史	7(25.00)	4(12.12)	8(27.59)	2.586	0.274
冠心病	3(10.71)	5(15.15)	7(24.14)	1.934	0.380
高血压	12(42.86)	17(51.52)	19(65.52)	3.008	0.222
糖尿病	7(25.00)	10(30.30)	11(37.93)	1.127	0.569
肾炎病史	11(39.29)	14(42.42)	13(44.83)	0.180	0.914
HBA1c(%)	7.03 \pm 2.39	8.17 \pm 2.04	9.45 \pm 2.63	3.248	0.019
GLU(mmol/L)	9.11 \pm 3.37	9.17 \pm 4.91	9.20 \pm 3.87	12.048	0.027
Hb(g/L)	116.87 \pm 20.35	117.09 \pm 18.17	119.12 \pm 21.45	9.341	0.088
URCA($\mu\text{mol/L}$)	319.01 \pm 70.98	327.54 \pm 71.49	337.01 \pm 71.60	10.548	0.059

续表 3

因素	CKD3 期组 (n=28)	CKD4 期组 (n=33)	CKD5 期组 (n=29)	F/χ^2 值	P 值
BUN(mmol/L)	5.23 \pm 1.67	5.30 \pm 1.72	7.16 \pm 2.34	4.097	0.001
TC(mmol/L)	4.69 \pm 0.62	5.37 \pm 0.59	5.51 \pm 0.43	10.237	0.064
TG(mmol/L)	1.22 \pm 0.31	1.31 \pm 0.23	1.30 \pm 0.35	3.629	0.121
HDL-C(mmol/L)	1.29 \pm 0.36	1.27 \pm 0.17	1.25 \pm 0.24	14.016	0.102
LDL-C(mmol/L)	7.59 \pm 0.53	7.94 \pm 0.14	8.21 \pm 0.42	13.067	0.116
ALT(U/L)	28.11 \pm 13.32	29.07 \pm 14.03	29.13 \pm 13.97	10.134	0.556
AST(U/L)	33.07 \pm 13.92	33.21 \pm 14.13	33.96 \pm 14.01	11.574	0.182
WBC($\times 10^9/L$)	8.14 \pm 2.12	8.92 \pm 2.06	9.37 \pm 1.56	14.947	0.014
hs-CRP(mg/L)	5.97 \pm 1.24	6.23 \pm 1.14	6.75 \pm 1.36	9.283	0.018
CR($\mu\text{mol/L}$)	46.53 \pm 12.81	51.61 \pm 14.62	63.48 \pm 15.82	3.036	0.001
CYC(mg/L)	0.52 \pm 0.07	0.67 \pm 0.13	0.81 \pm 0.15	1.425	0.015

2.4 影响 CRF 患者 CKD 分期的多因素 Logistic 回归分析

以 CRF 患者 CKD 分期为因变量并赋值(分类变量, 赋值标准: 1 = CKD3 期组; 2 = CKD4 期组; 3 = CKD5 期组), 以单因素分析中具有统计学差异的影响因素作为自变量(连续变量, 以原数据代入), 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示: HBA1c、BUN、WBC、hs-CRP、CR、CYC 水平升高均是 CRF 患者 CKD 分期加重的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 CRF 影响患者 CKD 分期的多因素 Logistic 回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
HBA1c	0.437	0.655	0.445	1.548	1.259 ~ 1.865	0.031
GLU	0.139	0.138	1.013	1.149	0.925 ~ 1.513	0.428
BUN	0.319	0.673	0.225	1.376	1.132 ~ 1.807	0.012
WBC	0.088	0.771	0.013	1.092	1.031 ~ 1.154	0.001
hs-CRP	0.681	0.976	0.486	1.975	1.601 ~ 2.384	0.008
CR	0.538	0.217	6.139	1.712	1.416 ~ 2.182	0.005
CYC	0.435	3.004	0.021	1.545	1.235 ~ 1.981	0.019

2.5 变量的多重共线性检验

将多因素 Logistic 回归筛选出的影响因素进行共线性检验分析, 结果显示: HBA1c、BUN、WBC、hs-CRP、CR、CYC 的容差均 > 0.2, 方差膨胀因子均 < 10, 提示解释变量与其余解释之间不存在多重共线性, 各解释变量之间相互独立。见表 5。

表5 解释变量的共线性检验系数

解释变量	决定系数	容差	方差膨胀因子
HbA _{1c}	0.078	0.922	1.085
BUN	0.093	0.907	1.103
WBC	0.129	0.871	1.148
hs-CRP	0.098	0.902	1.109
CR	0.091	0.909	1.100
CYC	0.087	0.913	1.095

2.6 预测 CRF 患者 CKD 分期的人工神经网络模型

根据多因素 Logistic 回归分析结果,将 CRF 患者的血清 HbA_{1c}、BUN、WBC、hs-CRP、CR、CYC 水平共 8 条风险相关路径作为第一层的输入变量,每个变量都连接到隐藏层中的所有节点(H1:1 到 H1:2),输出层终点的结局指标为 CKD 分期情况,建立人工神经网络模型,血清 CR 水平、血清 CYC 水平、血清 BUN 水平在预测 CRF 患者 CKD 分期中所占权重均较高。见图 2。

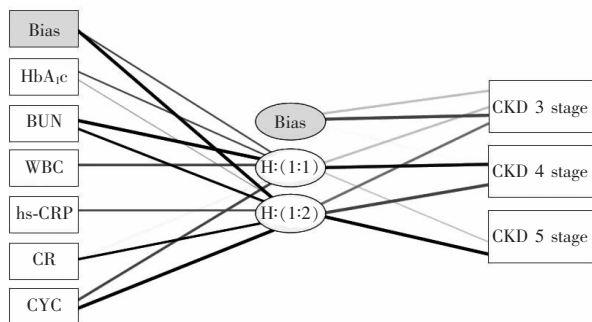


图2 CRF 患者 CKD 分期的人工神经网络模型架构示意图

2.7 模型验证

采用 Bootstrap 自抽样法进行模型验证,ROC 曲线评价人工神经网络模型的区分度,模型训练集的 AUC 为 0.869(95% CI:0.786~0.915, $P < 0.05$),计算可得 C-index 结果为 0.873,该模型区分度良好。校准曲线评价模型的校准度,训练集人工神经网络模型的预测概率与参考概率拟合度良好,Hosmer-Lemeshow 检验结果差异无统计学意义($P > 0.05$),该模型准确度较高。见图 3。

3 讨论

CR 是一种预测 CRF 的生物标志物,虽在临床实践中应用广泛,但 CR 不能准确预测肾损害的早期阶段,有一定局限性,作为生物标志物较不完善^[6-8]。CYC 是一种内源性标志物,可在肾小球中自由过滤,几乎可被管状上皮细胞完全重新吸收,随后被分解代谢^[9-11]。Zhao 等^[8]研究发现,随着肾功能的下降 CYC 水平升高,且终末期肾病患者的 CYC 水平更高,本研究结果与之相符。预测 CRF 的 ROC

曲线显示,CR、CYC 的 AUC 均 > 0.8 ,其中 CYC 的 AUC 为 0.847,大于 CR 的 AUC 0.802,而 CR 联合 CYC 的预测价值最高,二者联合的 AUC 为 0.895。

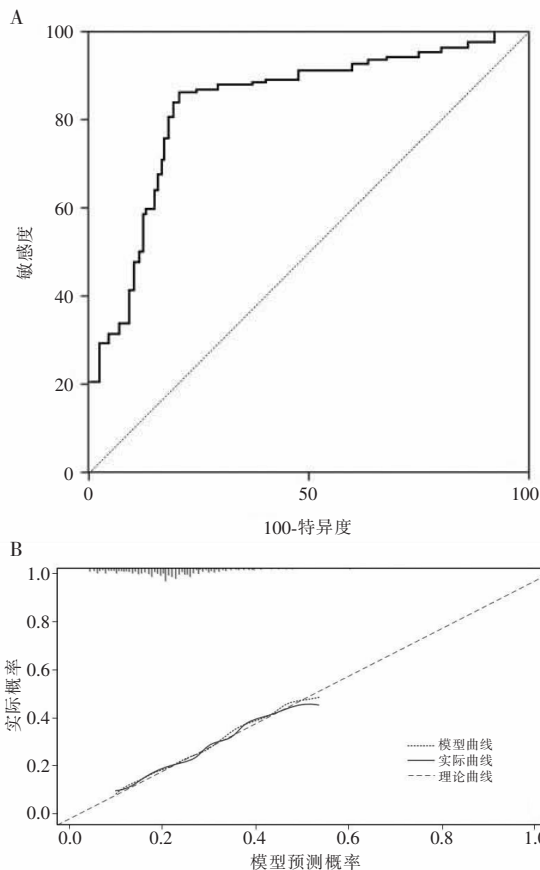


图3 人工神经网络模型的验证

A. ROC 曲线评价模型的区分度;B. 校准曲线评价模型预测概率与实际概率的拟合度。

本研究发现,HbA_{1c}、BUN、WBC、hs-CRP、CR、CYC 水平均是 CRF 病情进展的独立危险因素。Kumakura 等^[12]研究发现,当肾脏出现损伤时大量炎症因子被释放,血清 WBC 和 hs-CRP 水平升高,中性粒细胞等免疫细胞涌入肾脏组织中参与循环,炎症因子与 CRF 患者预后情况具有高度相关性。HbA_{1c} 水平过高代表血糖不能及时把控在正常值范围内,机体处于高糖状态下,肾脏代谢明显增加^[13]。CRF 患者肾脏排泄功能异常导致尿液较少,尿液中 BUN 被肾小管充分吸收后回流至血液中,造成血清 BUN 水平升高^[14-15]。基于以上观点,本研究建立预测 CRF 患者 CKD 分期的人工神经网络模型,模型基于各输入指标的神经传递特性。结果显示,血清 CR 水平、血清 CYC 水平、血清 BUN 水平所占权重均较高。经 Bootstrap 自抽样法对模型进行验证,ROC 曲线和校准曲线显示,模型效能良好,为临床 CRF 患者 CKD 分期的预测提供了重要价值。但本研究尚存在一定的局限性,纳入的样本量较少且数据来自单一中心,增加了选择偏倚的风险;对于

我国以外的其他种族人群,尚未进行本研究成果合理性和有效性探讨,未来还需要扩大样本量研究;缺少针对 CRF 患者不同治疗手段预后情况的数据分析,若将此作为研究变量纳入,分析结果的深度和广度将进一步提升,可在后续研究中不断改进。

综上,血清 CR、CYC 水平对 CRF 有预测价值,相比于 CR、CYC 单独预测,以 CR 联合 CYC 预测 CRF 的价值最大。此外,HbA_{1c}、BUN、WBC、hs-CRP、CR、CYC 水平均是 CRF 病情进展的危险因素,若能及时监测以上危险因素,在合适时机采取有效的手段干预,有助于 CRF 患者个性化防治方案的制定。

参考文献

[1] Kwan B, Fuhrer T, Zhang J, *et al.* Metabolomic markers of kidney function decline in patients with diabetes: Evidence from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2020, 76(4): 511 - 520.

[2] 邱丰胜. 血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂尿素氮血肌酐尿微量白蛋白联合检测在早期诊断肾脏疾病中的价值研究 [J]. *山西医药杂志*, 2022, 51(14): 1661 - 1663.

[3] 鲍舟君, 李翊卫, 姚燕珍, 等. 血清三叶因子 3 水平联合尿素、肌酐、胱抑素 C 及肾小球滤过率估算值在糖尿病肾病诊断中的临床价值探讨 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(1): 18 - 23.

[4] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022 年版) [J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(5): 453 - 464.

[5] 王晓菁, 陈海平. 慢性肾脏病定义及分期系统修订的进展-2012-KDIGO 慢性肾脏病临床管理实践指南解读 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2014, 13(5): 396 - 400.

[6] 郑瑞娟, 张耀龙, 吴立爱, 等. 尼卡地平对高血压脑出血患者血清 sCysC, 血肌酐, 血乳酸, 血钙水平的调控及急性肾损伤的预防效果 [J]. *内蒙古医学院学报*, 2021, 43(6): 564 - 569.

[7] Mauro E, Crespo G, Martinez-Garmendia A, *et al.* Cystatin C and

sarcopenia predict acute on chronic liver failure development and mortality in patients on the liver transplant waiting list [J]. *Transplantation*, 2020, 104(7): e188-e198.

[8] Zhao P, Li N, Lin L, *et al.* Correlation between serum cystatin C level and renal microvascular perfusion assessed by contrast-enhanced ultrasound in patients with diabetic kidney disease [J]. *Renal Failure*, 2022, 44(1): 1718 - 1726.

[9] Wakui H, Yamaji T, Azushima K, *et al.* Effects of Rikkunshito treatment on renal fibrosis/inflammation and body weight reduction in a unilateral ureteral obstruction model in mice [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 1 - 11.

[10] Grynberg K, Ozols E, Mulley WR, *et al.* JUN amino-terminal kinase 1 signaling in the proximal tubule causes cell death and acute renal failure in rat and mouse models of renal ischemia/reperfusion injury [J]. *The American Journal of Pathology*, 2021, 191(5): 817 - 828.

[11] Gusev E, Solomatina L, Zhuravleva Y, *et al.* The pathogenesis of end-stage renal disease from the standpoint of the theory of general pathological processes of inflammation [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(21): 11453.

[12] Kumakura S, Sato E, Sekimoto A, *et al.* Nicotinamide attenuates the progression of renal failure in a mouse model of adenine-induced chronic kidney disease [J]. *Toxins*, 2021, 13(1): 50.

[13] Kaku K, Ishida K, Shimizu K, *et al.* Efficacy and safety of trelagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes with severe renal impairment or end-stage renal disease: results from a randomized, phase 3 study [J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2020, 11(2): 373 - 381.

[14] Nogi K, Kawakami R, Ueda T, *et al.* Prognostic value of fractional excretion of urea nitrogen at discharge in acute decompensated heart failure [J]. *Journal of the American Heart Association*, 2021, 10(16): e020480.

[15] 陈奕蒙, 姜维, 刘胜阳. 慢性肾衰竭血液透析患者合并医院感染危险因素分析及其对预后的影响 [J]. *中国临床保健杂志*, 2021, 24(2): 275 - 279.

(收稿日期: 2023 - 01 - 02

修回日期: 2023 - 02 - 02)