

• 论 著 •

血清 Hcy、ET-1 联合 UACR 检测对子痫前期患者早期肾损伤的诊断价值*

赵 嵩¹, 崔莹莹^{1△}, 闫金菊², 黎秀娥³

(湖北省十堰市妇幼保健院: 1. 检验科; 2. 妇科; 3. 产科, 湖北十堰 442000)

摘要:目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、内皮素-1(ET-1)联合尿微量清蛋白/肌酐比值(UACR)检测对子痫前期患者早期肾损伤的诊断价值。方法 选择 2017 年 3 月至 2019 年 3 月该院产科有完整档案的孕妇 265 例为研究对象, 分为健康对照组 87 例、妊娠高血压组 92 例、子痫前期组 86 例; 测定 3 组 Hcy、ET-1、UACR、肌酐(Scr)、磷(P)、钙(Ca)、尿素氮(BUN)、预估肾小球滤过率(eGFR)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平, 分析以上指标与早期肾损伤的关系。结果 子痫前期组 Hcy、ET-1、UACR、Scr、P、Ca、BUN、hs-CRP 水平高于妊娠高血压组、健康对照组, 妊娠高血压组以上指标水平高于健康对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。子痫前期组 eGFR 低于妊娠高血压组、健康对照组($P < 0.05$), 妊娠高血压组 eGFR 低于健康对照组($P < 0.05$)。Hcy、ET-1、UACR 与 Scr、P、Ca、BUN、hs-CRP 呈正相关($P < 0.05$), 与 eGFR 呈负相关($P < 0.05$)。高水平的 Hcy、ET-1、UACR 为子痫前期患者发生早期肾损伤的危险因素($OR = 2.43, 2.20, 5.02, P < 0.05$); ET-1、Hcy、UACR 诊断子痫前期患者早期肾损伤的灵敏度、特异度相近($P > 0.05$), 皆小于 Hcy + ET-1 + UACR ($P < 0.05$)。结论 子痫前期早期肾损伤患者 Hcy、ET-1、UACR 水平升高; 高水平的 Hcy、ET-1、UACR 均为子痫前期患者发生早期肾损伤的危险因素; 血清 Hcy、ET-1 联合 UACR 诊断子痫前期患者早期肾损伤具有较高的灵敏度、特异度, 值得在临床上推广应用。

关键词: 同型半胱氨酸; 内皮素-1; 尿微量清蛋白/肌酐比值; 子痫前期; 肾损伤

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.14.006

中图法分类号: R714.252

文章编号: 1673-4130(2020)14-1685-05

文献标识码: A

Diagnostic value of serum Hcy, ET-1 combined with UACR detection for early renal injury in patients with preeclampsia*

ZHAO Song¹, CUI Yingying^{1△}, YAN Jinju², LI Xiu'e³

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Gynecology; 3. Department of Obstetrics, Shiyan Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum homocysteine (Hcy), endothelin-1 (ET-1) combined with urine microalbumin/creatinine ratio (UACR) for early renal injury in the patients with preeclampsia. **Methods** Two hundreds and sixty-five pregnant women with intact files in the obstetrics department of this hospital from March 2017 to March 2019 were selected as the study subjects and divided into the healthy control group ($n = 87$), pregnancy-induced hypertension group ($n = 92$) and preeclampsia group ($n = 86$). Then the levels of Hcy, ET-1, UACR, Scr, P, Ca, BUN, eGFR and hs-CRP were measured and their relationship with early renal injury was analyzed. **Results** The levels of Hcy, ET-1, UACR, Scr, P, Ca, BUN and hs-CRP in the preeclampsia group were higher than those in the pregnancy-induced hypertension group and healthy control group, and the levels of above indicators in the pregnancy-induced hypertension group were higher than those in the healthy control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The eGFR in the preeclampsia group was lower than that in the pregnancy-induced hypertension group and the healthy control group ($P < 0.05$), and the eGFR in the pregnancy-induced hypertension group was lower than that in the healthy control group ($P < 0.05$). Hcy, ET-1 and UACR levels were positively correlated with the levels of Scr, P, Ca, BUN and hs-CRP ($P < 0.05$), and negatively correlated with eGFR ($P < 0.05$). The

* 基金项目: 湖北省卫生和计划生育委员会科研项目(WJ2017M207)。

作者简介: 赵嵩, 女, 主管技师, 主要从事临床医学检验研究。△ 通信作者, E-mail: cuiyingying79@163.com。

本文引用格式: 赵嵩, 崔莹莹, 闫金菊, 等. 血清 Hcy、ET-1 联合 UACR 检测对子痫前期患者早期肾损伤的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14): 1685-1689.

high levels of Hcy, ET-1, UACR were the risk factors for early renal injury in the patients with preeclampsia ($OR=2.43, 2.20, 5.02, P<0.05$). The sensitivity and specificity of ET-1, Hcy, and UACR for diagnosing early renal damage in preeclampsia patients were similar ($P>0.05$), which were all less than Hcy+ET-1+UACR ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of Hcy, ET-1 and UACR in the preeclampsia patients with early renal injury are increased, the high levels of Hcy, ET-1 and UACR all are the risk factors of early renal injury occurrence in the patients with preeclampsia; moreover, the combined detection of serum Hcy, ET-1 and UACR for diagnosing early renal injury in preeclampsia patients has high sensitivity and specificity, which is worthy of clinical promotion and application.

Key words: homocysteine; endothelin-1; urine microalbumin/creatinine ratio; preeclampsia; renal injury

子痫是一种妊娠特异性综合征,是导致孕产妇和胎儿病死率升高的主要原因,子痫前期的特征是妊娠 20 周后出现高血压和蛋白尿^[1-3]。近期的数据表明,同型半胱氨酸(Hcy)在先兆子痫发病中起到了关键作用。Hcy 通过结合血管内皮生长因子(VEGF)和胎盘生长因子而发挥作用,并抑制脉管系统中的 VEGF/胎盘生长因子信号传导^[4]。Hcy 还可以与 VEGF 形成无活性的异二聚体。妊娠大鼠 Hcy 的过度表达导致其出现血压升高、蛋白尿和类似人类子痫前期的肾组织病变(肾小球内皮增生症)^[5-6]。内皮素-1(ET-1)作用于血管内皮以调节血管张力,并通过促进内皮细胞凋亡、白细胞黏附而发挥血管损害作用。ET-1 以氨基酸形式被有效分泌^[7-8]。有研究发现,大鼠肾小球足细胞中过度表达的 ET-1 诱导了高血压和蛋白尿^[9]。尿微量清蛋白/肌酐比值(UACR)是研究肾损伤的常规指标^[9-10]。目前较缺乏关于 Hcy、ET-1 联合 UACR 检测在子痫前期患者早期肾损伤诊断方面的研究,本研究拟探讨血清 Hcy、ET-1 联合 UACR 检测对子痫前期患者早期肾损伤的诊断价值,为子痫前期患者早期肾损伤的诊断及治疗提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2019 年 3 月于本院产科生产并有完整档案的孕妇 265 例为研究对象,分为子痫前期组(86 例)、妊娠高血压组(92 例)、健康对照组(87 例)。子痫前期组[妊娠 20 周后,出现血压升高和蛋白尿,并可出现头痛、眼花、恶心、呕吐、上腹不适等症状;妊娠 20 周后首次出现收缩压 ≥ 140 mm Hg 和(或)舒张压 ≥ 90 mm Hg,尿蛋白 ≥ 0.3 g/24 h]孕妇的平均年龄为(28.23 \pm 4.93)岁,入组时孕周为(27.36 \pm 3.93)周;妊娠高血压组[妊娠期首次出现高血压,收缩压 ≥ 140 mm Hg 和(或)舒张压 ≥ 90 mm Hg,于产后 12 周内恢复正常,尿蛋白阴性,产后方可确诊]孕妇的平均年龄为(28.78 \pm 4.81)岁,入组时孕周为(26.39 \pm 4.53)周;健康对照组(妊娠超过 20 周的单胎妊娠且没有子痫、糖尿病、慢性高血压或心血管疾病)孕妇的平均年龄为(28.84 \pm 4.47)岁,入组时孕周为(27.93 \pm 3.81)周。3 组的年龄、孕周比

较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过本院伦理委员会审批,所有研究对象及家属均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 AU-480 全自动生化仪购自日本奥林巴斯公司;三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肌酐(Scr)、磷(P)、钙(Ca)、尿素氮(BUN)试剂盒购自中生北控生物科技有限公司;Tecan Infinite Pro 全波长多功能酶标仪购自瑞士帝肯公司;Hcy、ET-1、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)试剂盒购自美国 R&D Systems 公司。

1.3 方法 各组研究对象于入院后第 2 天清晨空腹静脉抽取 5 mL 血液置于普通采血管中,5 000 r/min,离心 5 min,分离血清。采用 AU-480 全自动生化仪测定 TG、HDL-C、LDL-C、Scr、P、Ca、BUN 水平。同时收集各组研究对象清晨中段尿 10 mL,5 000 r/min,离心 10 min,收集上清液,采用 AU-480 全自动生化仪检测尿微量清蛋白(U-mAlb)水平。Tecan Infinite Pro 全波长多功能酶标仪测定血清 Hcy、ET-1、hs-CRP 水平。收集各组研究对象入组时的身高、体质量、体质量指数(BMI)、收缩压和舒张压值。计算预估肾小球滤过率(eGFR)。

1.4 肾损伤的判定 eGFR ≥ 60 mL/(min \cdot 1.73m²)表示无肾损伤,eGFR < 60 mL/(min \cdot 1.73m²)表示存在肾损伤。eGFR 的计算公式:eGFR=Ccr $\times 0.84 \times 1.73/BSA$,其中 Ccr 为肌酐清除率,Ccr(mL/min)=[(140-年龄) \times 体质量(kg) \times (0.85 女性)]/(72 \times Scr);BSA(m²)=0.007 184 \times 体质量(kg) $\times 0.425 \times$ 身高(cm) $\times 0.725$ 。

1.5 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件对数据进行处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;相关性分析采用 Pearson 相关;采用多因素 Logistic 逐步回归模型($\alpha_A=0.05, \alpha_{\text{出}}=0.10$)探讨子痫前期患者发生早期肾损伤的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标预测子痫前期患者早期肾损伤的价值,各指标曲线下面积(AUC)的比较采用 *Z* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料及血脂水平比较 妊娠高血压组、子痫前期组的收缩压、舒张压高于健康对照组,差异

有统计学意义($P < 0.05$),而 3 组体质量、身高、BMI、TG、HDL-C、LDL-C 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组一般资料及血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	健康对照组($n=87$)	妊娠高血压组($n=92$)	子痫前期组($n=86$)	F	P
BMI(kg/m ²)	23.74±3.14	23.54±3.96	23.78±3.88	1.214	0.524
身高(cm)	159.67±4.65	160.67±4.85	159.67±4.57	0.954	0.598
体质量(kg)	63.97±6.86	63.51±6.21	63.72±7.36	1.654	0.514
TG(mmol/L)	1.29±0.25	1.28±0.29	1.29±0.30	0.856	0.574
HDL-C(mmol/L)	1.16±0.15	1.18±0.18	1.19±0.18	1.254	0.534
LDL-C(mmol/L)	2.09±0.42	2.12±0.45	2.12±0.48	1.659	0.514
收缩压(mm Hg)	103.55±22.56	149.74±19.85	169.74±18.08	56.635	<0.001
舒张压(mm Hg)	66.56±12.65	109.74±10.91	119.92±13.74	69.635	<0.001

2.2 3 组 Hcy、ET-1、UACR 水平比较 子痫前期组 Hcy、ET-1、UACR 水平高于妊娠高血压组、健康对照组($P < 0.05$),妊娠高血压组 Hcy、ET-1、UACR 水平高于健康对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组 Hcy、ET-1、UACR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy(mg/L)	ET-1(ng/mL)	UACR
健康对照组	87	0.74±0.24	25.63±5.80	1.68±0.59
妊娠高血压组	92	1.21±0.56 ^a	69.85±6.90 ^a	4.52±1.34 ^a
子痫前期组	86	2.63±0.54 ^{ab}	125.63±5.81 ^{ab}	8.96±2.37 ^{ab}
F		19.654	54.694	24.698
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与妊娠高血压组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 3 组 Scr、P、Ca 水平比较 子痫前期组 Scr、P、Ca 水平高于妊娠高血压组、健康对照组($P < 0.05$),妊娠高血压组 Scr、P、Ca 水平高于健康对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组 Scr、P、Ca 水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	Scr	P	Ca
健康对照组	87	75.25±16.65	1.21±0.20	2.16±0.10
妊娠高血压组	92	176.45±17.87 ^a	1.98±0.30 ^a	2.24±0.13 ^a
子痫前期组	86	478.56±18.34 ^{ab}	2.90±0.40 ^{ab}	2.41±0.14 ^{ab}
F		247.654	16.698	9.654
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与妊娠高血压组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 3 组 BUN、eGFR、hs-CRP 水平比较 子痫前期组 BUN、hs-CRP 水平高于妊娠高血压组、健康对照组,eGFR 低于妊娠高血压组、健康对照组($P < 0.05$)。妊娠高血压组 BUN、hs-CRP 水平高于健康对照组,eGFR 低于健康对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 3 组 BUN、eGFR、hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BUN (mmol/L)	eGFR [mL/(min·1.73m ²)]	hs-CRP (mg/L)
健康对照组	87	4.06±0.52	119.38±10.61	328.16±10.15
妊娠高血压组	92	5.87±0.69 ^a	76.21±25.50 ^a	367.12±12.19 ^a
子痫前期组	86	9.86±0.73 ^{ab}	69.25±18.28 ^{ab}	413.09±16.29 ^{ab}
F		26.654	45.654	142.365
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与妊娠高血压组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.5 Hcy、ET-1、UACR 与各变量的相关性分析 Hcy、ET-1、UACR 与 Scr、P、Ca、BUN、hs-CRP 呈正相关($P < 0.05$),与 eGFR 呈负相关($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 Hcy、ET-1、UACR 与各变量的相关性分析

指标	Hcy		ET-1		UACR	
	r	P	r	P	r	P
Scr	0.581	<0.001	0.533	<0.001	0.472	<0.001
P	0.524	<0.001	0.485	<0.001	0.583	<0.001
Ca	0.532	<0.001	0.526	<0.001	0.477	<0.001
BUN	0.575	<0.001	0.487	<0.001	0.531	<0.001
eGFR	-0.596	<0.001	-0.574	<0.001	-0.642	<0.001
hs-CRP	0.622	<0.001	0.612	<0.001	0.594	<0.001

2.6 子痫前期患者发生早期肾损伤的多因素 Logistic 逐步回归分析 以子痫前期患者是否发生早期肾损伤为因变量(是=1,否=0),将单因素分析有意义的指标作为自变量进行多因素 Logistic 逐步回归分析,结果发现高水平的 Hcy、ET-1、UACR 均为子痫前期患者发生早期肾损伤的危险因素($OR = 2.43、2.20、5.02, P < 0.05$)。见表 6。

表 6 子痫前期患者发生早期肾损伤的多因素 Logistic 逐步回归分析

独立变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
Hcy(参考组为 ≤ 2.63 mg/L)	0.81	0.39	7.453	0.015	2.43(1.13~5.23)
ET-1(参考组为 ≤ 125.63 ng/mL)	0.79	0.37	7.092	0.017	2.20(1.06~4.55)
UACR(参考组为 ≤ 8.96)	1.61	0.38	9.572	0.012	5.02(2.36~10.68)

2.7 ROC 曲线分析 ET-1、Hcy、UACR 三者的 AUC 相近,皆小于 Hcy+ET-1+UACR($P < 0.05$); ET-1、Hcy、UACR 诊断子痫前期患者早期肾损伤的灵敏度、特异度相近($P > 0.05$),皆小于 Hcy+ET-1+UACR($P < 0.05$)。见表 7。

表 7 ROC 曲线及灵敏度、特异度分析

指标	AUC(95%CI)	灵敏度	特异度
Hcy+ET-1+UACR	0.892(0.799~0.953)	0.834	0.825
ET-1	0.828(0.758~0.868)	0.799	0.787
Hcy	0.829(0.753~0.871)	0.783	0.781
UACR	0.815(0.742~0.856)	0.765	0.759

3 讨论

Hcy 是一种含硫氨基酸,是甲硫氨酸代谢转化为半胱氨酸期间形成的甲基转移产物,以 S-腺苷甲硫氨酸和 S-腺苷同型半胱氨酸为中间体。Hcy 还可以重新甲基化为甲硫氨酸或代谢为胱氨酸^[11]。在人体中,血浆 Hcy 水平约为 10 $\mu\text{mol/L}$ 。血浆 Hcy 水平升高($>15 \mu\text{mol/L}$)被称为高同型半胱氨酸血症,该病是由遗传酶缺陷和(或)甲硫氨酸正常代谢被干扰引起的。酶或营养因子(包括叶酸、维生素 B₆ 和维生素 B₁₂)缺乏会影响 Hcy 代谢。血浆 Hcy 水平升高在慢性肾脏病患者中普遍存在,并且与较低的 eGFR 相关^[12]。大量证据表明,Hcy 与肾损伤进展有关。有研究表明,局部氧化应激、内质网(ER)应激与 Hcy 共同参与了子痫前期大鼠早期肾损伤机制^[13]。Hcy 是一种相对分子质量较小的化合物,通过对子痫前期大鼠 Hcy 水平分析可知,Hcy 可在肾小球中自由滤过并穿透肾小管细胞。一旦进入肾小管细胞,Hcy 将被代谢活化以形成谷胱甘肽缀合物,其被代谢为半胱氨酰-甘氨酸聚合物、半胱氨酸聚合物,最后代谢为反应性硫醇。有研究报道,Hcy 与半胱氨酰-甘氨酸 N-乙酰半胱氨酸形成二硫化物,这种二硫化物的形成增加了 Hcy 的毒性^[14]。

ET-1 由内皮细胞分泌,是一种有效的血管收缩剂。肾脏中的 ET-1 通过收缩血管的作用诱导肾血流量和 eGFR 的降低^[15]。大鼠动物实验表明,ET-1 在肾缺血期上调^[16-17],使用选择性受体阻滞剂阻断内皮素可明显减轻 ET-1 对肾脏的损害。近期研究发现,子痫前期肾损伤产生过量的活性氧(ROS)可被 ET-1 阻滞剂波生坦抑制^[18]。体外细胞实验表明,抑制肾小

球内皮细胞中 ET-1 的生成可降低 ROS 水平^[19]。

UACR 是评价肾损伤的重要指标,已在众多研究中被证实。本研究结果表明:子痫前期组 Hcy、ET-1、UACR 水平高于妊娠高血压组、健康对照组,妊娠高血压组 Hcy、ET-1、UACR 水平高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);Hcy、ET-1、UACR 与 Scr、P、Ca、BUN、hs-CRP 呈正相关,与 eGFR 呈负相关。这提示子痫前期早期肾损伤患者 Hcy、ET-1、UACR 水平升高,其升高程度与肾损伤程度密切相关。

子痫前期患者发生早期肾损伤的多因素 Logistic 逐步回归分析显示,高水平的 Hcy、ET-1、UACR 均为子痫前期患者发生早期肾损伤的危险因素。ROC 曲线分析显示:ET-1、Hcy、UACR 三者的 AUC 相近,皆小于 Hcy+ET-1+UACR;ET-1、Hcy、UACR 诊断子痫前期患者早期肾损伤的灵敏度、特异度相近,皆小于 Hcy+ET-1+UACR。这说明高水平的 Hcy、ET-1、UACR 均为子痫前期患者发生早期肾损伤的危险因素;血清 Hcy、ET-1 联合 UACR 诊断子痫前期患者早期肾损伤具有较高的灵敏度、特异度,适宜在临床上推广应用。

4 结论

本研究探讨了 Hcy、ET-1 联合 UACR 检测对子痫前期患者早期肾损伤的诊断价值。子痫前期早期肾损伤患者 Hcy、ET-1、UACR 水平升高,且与肾损伤程度密切相关;高水平的 Hcy、ET-1、UACR 均为子痫前期患者发生早期肾损伤的危险因素。

参考文献

- [1] WU P S, HATHHOTUWA R, KWOK C S, et al. Pre-eclampsia and future cardiovascular health a systematic review and Meta-analysis[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2017, 10(2): e003497.
- [2] NICOLAIDES K H. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia[J]. N Engl J Med, 2017, 377(24): 613-622.
- [3] LUPATTELLI A, WOOD M, LAPANE K, et al. Risk of preeclampsia after gestational exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a study from The Norwegian Mother and Child Cohort Study[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2017, 26(10): 1266-1276.
- [4] HANNIBAL L, BLOM H J. Homocysteine and disease:

- causal associations or epiphenomenons[J]. *Mol Aspects Med*, 2017, 53(1):36-42.
- [5] ZHONG F D, ZHUANG L, WANG Y, et al. Homocysteine levels and risk of essential hypertension: a Meta-analysis of published epidemiological studies[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(2):160-167.
- [6] LI Y, CAO L L, LIU L, et al. Serum levels of homocysteine at admission are associated with post-stroke depression in acute ischemic stroke[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(5):811-817.
- [7] CHESTER A H, YACOUB M H. The role of endothelin-1 in pulmonary arterial hypertension[J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2014(2):62-78.
- [8] GUPTA R M, HADAYA J, TREHAN A, et al. A genetic variant associated with five vascular diseases is a distal regulator of endothelin-1 gene expression[J]. *Cell*, 2017, 170(3):522-530.
- [9] 黄庆, 韦彩城, 杨大伟, 等. 2 型糖尿病早期肾损伤患者血清 Cys-C、HbA1c 及 U-mAlb/Cr 检测的意义[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(8):1817-1819.
- [10] 高丹, 景三辉, 吴歌. 血清 Cys C 和 NGAL 及 U-mAlb/Cr 在恶性肿瘤患者化疗肾损害早期诊断中的价值[J]. *肿瘤基础与临床*, 2017, 30(3):189-191.
- [11] MARTENS R J, VAN DER BERG J D, STEHOUWER C D, et al. Amount and pattern of physical activity and sedentary behavior are associated with kidney function and kidney damage: The Maastricht Study [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4):e0195306.
- [12] VANHOOK A. A target for preventing kidney damage [J]. *Science*, 2017, 356(6334):149-150.
- [13] CIANCIOLO G, DE PASCALIS A, DI LULLO L, et al. Folic acid and homocysteine in chronic kidney disease and cardiovascular disease progression; which comes first[J]. *Cardiorenal Med*, 2017, 7(4):255-266.
- [14] GONZALEZ-GUERRERO C, CANNATA -ORTIZ P, GUE RRI C, et al. TLR4-mediated inflammation is a key pathogenic event leading to kidney damage and fibrosis in cyclosporine nephrotoxicity[J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91(4):1925-1939.
- [15] ROMI M M, ARFIAN N, TRANGGONO U A, et al. Uric acid causes kidney injury through inducing fibroblast expansion, endothelin-1 expression, and inflammation[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1):326.
- [16] COELHO S C, BERILLO O, CAILLON A, et al. Three-month endothelial human endothelin-1 overexpression causes blood pressure elevation and vascular and kidney injury[J]. *Hypertension*, 2018, 71(1):208-216.
- [17] 王军媛, 赵建红, 刘颖, 等. 芪明颗粒对糖尿病肾病大鼠肾组织 WT1、Ang II、ET-1 的影响[J]. *四川中医*, 2017, 37(5):59-62.
- [18] GILANI S I, ANDERSON U D, JAYACHANDRAN M, et al. Urinary extracellular vesicles of podocyte origin and renal injury in preeclampsia[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(11):3363-3372.
- [19] HORINOUCHE T, MAZAKI Y, TERADA K, et al. Molecular mechanism for ET-1-induced insulin resistance in skeletal muscle cells[J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2018, 151(4):140-147.

(收稿日期:2019-07-12 修回日期:2020-03-15)

(上接第 1684 页)

- [9] 沈晓明, 王卫平, 常立文, 等. 儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:115-120.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 关于印发医院感染诊断标准(试行)的通知(卫医发[2001]2 号)[EB/OL]. (2001-11-07) [2019-03-22]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201304/37cad8d95582456d8907ad04a5f3bd4c.shtml>.
- [11] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2015.
- [12] TUHAN H, ABACI A, CICEK G, et al. Levothyroxine replacement in primary congenital hypothyroidism: the higher the initial dose the higher the rate of overtreatment[J]. *J Pediatr Endocrinol Metabol*, 2016, 29(2):133-138.
- [13] 徐文兰, 张阳, 绳章秀, 等. 新生儿细菌与病毒感染免疫细胞及其细胞因子的变化研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(20):4707-4709.
- [14] 谢伟, 景春梅. 2010—2015 年重庆市某三甲儿童医院新生儿感染细菌的变迁及耐药性分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(4):428-432.
- [15] LALEMAN W, VAN D M S, VERBEKE L, et al. A new intraductal radiofrequency ablation device for inoperable biliopancreatic tumors complicated by obstructive jaundice: the IGNITE-1 study[J]. *Endoscopy*, 2017, 49(10):977-982.
- [16] 高丽娟, 王传光, 项崇悟, 等. 某医院新生儿重症监护病房患者医院感染及其危险因素研究[J]. *中国消毒学杂志*, 2016, 33(5):462-464.
- [17] 李淑涓, 蒋思远, 张羿, 等. 新生儿重症监护室出生胎龄 < 34 周早产儿呼吸机相关肺炎的多中心流行病学调查[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(3):182-187.
- [18] 司徒雪飞, 阮玲红, 陈小燕, 等. 新生儿科住院患儿医院感染病原学特点、危险因素及预防对策分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(18):4228-4231.

(收稿日期:2019-09-18 修回日期:2020-02-25)