

高龄慢性肾脏病人群血清拉曼光谱评价体系建立*

熊声贺¹, 樊斌¹, 胡文雨², 熊隆信^{1△}

(1. 南昌市第一医院检验科, 南昌 330077; 2. 江西迪安华星医学检验实验室, 南昌 330096)

摘要:目的 通过收集和检测健康人群血清, 建立常用慢性肾脏病诊断标志物的血清拉曼光谱检测体系。方法 收集 2016 年 1 月至 2017 年 6 月于南昌市第一医院就诊的高龄慢性肾脏病患者 300 例以及同龄健康者 500 例进行研究, 将慢性肾脏病人群分为研究组, 健康人群分为对照组。检测常规肾功能标志物及利用拉曼光谱分析, 建立数学模型预测结果精度, 进行拉曼光谱谱线分析, 进行常规肾功能检查和拉曼光谱分析, 统计分析诊断敏感度以及特异度。结果 两组总蛋白、总胆红素、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、极低密度脂蛋白胆固醇、葡萄糖、肌酐以及三酰甘油 PLS 建模预测的 RMSEP 值和相关系数差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组血清经拉曼光谱分析, 其谱线均主要于 544、724、933、1 004、1 127、1 219、1 368、1 442 cm^{-1} 及 1 607 cm^{-1} 处呈现特征峰, 研究组 544、724、933、1 004、1 368、1 442、1 607 cm^{-1} 处平均特征峰值强度均明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 在 1 127、1 219 cm^{-1} 处特征峰值强度均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。拉曼光谱分析血肌酐、尿素氮、血清胱抑素 C 阳性检出率均明显高于常规肾功能检查 ($P < 0.05$), 清蛋白指标检出结果两者差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。血清拉曼光谱诊断敏感度 90.66%, 特异度 92.60%; GFR 检查诊断敏感度 81.33%, 特异度 88.20%, 血清拉曼光谱分析诊断高龄慢性肾脏病敏感度及特异度均要明显高于 GFR ($P < 0.05$)。结论 血清拉曼光谱分析能发现早期慢性肾脏病, 诊断敏感度和特异度均较高, 对于评价高龄慢性肾脏病人群肾功能具有独特优势, 在进一步验证并优化调整模型后可以在临床上广泛推广使用。

关键词:慢性肾脏病; 血清; 拉曼光谱; 高龄

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.14.023

中图法分类号: R446.9

文章编号: 1673-4130(2018)14-1744-05

文献标识码: A

Establishment of evaluation system of serum raman spectroscopy in the age of renal depression*

XIONG Hesheng¹, FAN Bin¹, HU Wenyu², XIONG Longxin^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Nanchang First Hospital, Nanchang, Jiangxi 330077, China;

2. Jiangxi Di'an Huaxing Medical Laboratory, Nanchang, Jiangxi 330096, China)

Abstract: Objective To collect and detect serum sera from healthy people and establish a serum Raman spectroscopy system for the diagnosis of renal dysfunction. **Methods** A total of 300 elderly patients with renal dysfunction who were treated in the First Hospital of Nanchang from June 2016 to June 2017 were enrolled in this study. The renal dysfunction group was divided into study group. The healthy population was divided into control group group. The routine renal function markers were detected and analyzed by Raman spectroscopy. The accuracy of the mathematical model was established. Raman spectroscopy was performed. Routine renal function tests and Raman spectroscopy were performed. The diagnostic sensitivity and specificity were analyzed statistically. **Results** There was no significant difference in the RMSEP values and the correlation coefficients between the total protein, total bilirubin, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, very low density lipoprotein cholesterol, glucose, creatinine and triglyceride PLS ($P > 0.05$). The two groups of sera were analyzed by Raman spectroscopy at a total of 544, 724, 933, 1 004, 1 127, 1 219, 1 368, 1 442 and 1 607 cm^{-1} ($P < 0.05$). The peak intensity of the average characteristic peak of the study group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The peak intensity of the study group was significantly lower

* 基金项目: 国家高技术研究发展计划(863 计划)资助项目(2015AA021107)。

作者简介: 熊声贺, 男, 主管技师, 主要从临床生化免疫及其医学生物工程事研究。△ 通信作者, E-mail: 2363915097@qq.com。

本文引用格式: 熊声贺, 樊斌, 胡文雨, 等. 高龄慢性肾脏病人群血清拉曼光谱评价体系建立[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(14): 1744-

than that of the control group at 544,724,933,1 004,1 368 cm^{-1} , and the characteristic peak intensity at 1 127,1 219 cm^{-1} was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The positive rate of serum creatinine, urea nitrogen and serum cystatin C was significantly higher than that of conventional renal function ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The sensitivity and specificity of serum Raman spectroscopy were significantly higher than those of GFR ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of serum Raman spectroscopy were significantly higher than those of GFR ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of serum Raman spectroscopy were 90.66% and 92.60% ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum Raman spectroscopy can detect early Chronic kidney disease, the sensitivity and specificity of diagnosis are high, for the evaluation of renal function in elderly patients with renal function has a unique advantage in further verification and optimization of the model can be widely extended after the clinical use.

Key words: chronic kidney disease; serum; raman spectroscopy; aged

目前我国老龄人口已经超过 1.6 亿,随着老龄化社会进展,预测到 2050 年中国老龄人口将达到总人口的 1/3^[1]。肾脏组织结构和功能随着年龄增长、生理性老化及多种疾病的共同作用发生明显变化,健存肾单位减少、肾皮质变薄、入球小动脉玻璃样变、肾小管上皮萎缩,形成局灶性肾小球硬化^[2-3]。在老年人群中高血压、糖尿病等慢性疾病发病率较高,加重了肾小球硬化的进展,在应激或不良药物的作用下,老年人易发生难以逆转的肾功能衰竭^[4]。慢性肾脏病(CKD)是老年人常见的慢性疾病,目前老年人群 CKD 患病率正在逐年增高,65 岁以上人群中仍有 11% 患有 3 期以上 CKD^[5-6]。因此如何及早发现肾功能衰竭并及早治疗干预保护老年人肾功能是目前老年医学中急需解决的问题,在临床上受到极大重视。拉曼散射是由印度物理学家拉曼首先发现一种入射光子与分子间非弹性碰撞引起的特殊散射现象^[7]。这种现象普遍存在于所有分子中,并且以任何形态存在都不影响其表现,所以拉曼散射光谱对于样品制备没有特殊要求,对于样品数量要求极低,甚至对毫克数量级也能有较好检测水平^[8]。拉曼光谱技术具有分析速度快、所需样品浓度低、样品无需预处理、不需破坏样品、灵敏度较高等优点,在生物医学中运用越来越广泛^[9]。本研究中旨在通过收集和检测健康人群血清并建立常用慢性肾脏病诊断标志物的血清拉曼光谱检测体系,为临床筛检高龄慢性肾脏病患者提供一种新的、高效的评价体系。具体报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 6 月于南昌市第一医院就诊的高龄慢性肾脏病患者 300 例作为研究组以及同龄健康者 500 例作为对照组。其中研究组 CKD 1 期 74 例,CKD 2 期 85 例,CKD 3 期 70 例,CKD 4 期 42 例,CKD 5 期 29 例。两组年龄、性别、病史等一般资料比较具体见表 1。纳入标准:(1)符合慢性肾脏病诊断^[10];(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)依

从性好。排除标准:(1)恶性肿瘤患者;(2)患者本人、家属不同意参与研究或中途退出研究。本研究已通过伦理委员会审核通过,并在受试者或其家属知情同意下进行。

表 1 两组一般资料对比

项目	研究组 (n=300)	对照组 (n=500)	t/ χ^2	P
年龄(岁)	71.26±9.65	70.98±8.03	0.442 1	0.658 5
性别(男/女)	166/134	261/239	0.739 7	0.389 8
吸烟史[n(%)]	85(28.33)	147(29.40)	0.103 6	0.747 5
血压(mmHg)				
收缩压	123.54±21.74	120.75±19.04	1.873 5	0.061 4
舒张压	79.05±11.73	80.36±10.33	1.649 4	0.099 5
脉搏(次/min)	83.72±7.33	82.64±8.12	1.887 9	0.059 4
高血压病史[n(%)]	148(49.33)	182(36.40)	12.941 7	0.000 3
糖尿病史[n(%)]	97(32.33)	149(29.80)	21.917 5	<0.000 1
冠心病病史[n(%)]	56(18.66)	90(18.00)	0.055 9	0.813 2

1.2 方法

1.2.1 实验仪器 DXR 型智能拉曼光谱仪(美国 ThermoFisher 公司),超速离心机,Omnic 8.0 光谱处理系统,Origin-pro8.5 数据分析系统。

1.2.2 实验方法 银胶活性基底:采用柠檬酸三钠还原硝酸银法。取 0.02% 硝酸银溶液 140 mL 加热 5 min 后,加入 1% 的柠檬酸三钠溶液 5 mL,混合均匀,继续加热 2 min。离心、震荡后得到银纳米粒子约 60 nm。无菌抽取受试者血液后加入肝素钠抗凝,1 600 r/min 离心 10 min,取血清 5 μL 于 EP 管中与银胶活性基底混匀后室温下静置孵育 30 min,移液枪吸取 2.5 μL 置于芯片上,风干后用拉曼光谱仪测拉曼信号采集拉曼光谱。激光入射功率为 15 mW,积分时间为 3 s。每个样品测量 5 次,所得光谱导入 Origin-pro8.5 分析软件进行分析,并进行加和平均得出最后的拉曼光谱数据。所得光谱数据预处理后,进行

双树复小波分解,重构每一层小波系数并进行 PLS 建模,根据反馈变量调整每层数据尺度,不断修正预测模型并建立标准曲线。

1.3 观察指标 PLS 建模预测均方根误差(RMSEP)值和相关系数;检测并分析拉曼光谱谱线特征峰;常规肾功能检查和拉曼光谱分析血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、血清胱抑素 C(CysC)以及清蛋白水平;统计分析拉曼光谱评价体系的诊断敏感度、特异度。

1.4 统计学处理 选择 SPSS18.0 进行数据统计,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,比较采用 *t* 检验;采用 χ^2 检验比较计数资料。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者肾功能检查指标比较 检查结果显示 BUN 研究组 10.4~22.5 mmol/L,对照组 3.2~7.8 mmol/L;Scr 研究组 167~439 $\mu\text{mol/L}$,对照组 38~92 $\mu\text{mol/L}$;CysC 研究组 1.42~3.95 mg/L,对照组 0.50~0.93 mg/L;清蛋白研究组 17~32 g/L,对照组 43~50 g/L。两组患者 Scr、BUN、CysC 及血清清蛋白水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者肾功能检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	研究组($n=300$)	对照组($n=500$)	<i>t</i>	<i>P</i>
BUN(mmol/L)	16.67 \pm 1.31	4.42 \pm 1.03	146.757 2	<0.000 1
Scr($\mu\text{mol/L}$)	297.88 \pm 11.27	58.39 \pm 7.01	370.558 9	<0.000 1
CysC(mg/L)	2.74 \pm 0.34	0.72 \pm 0.18	109.701 5	<0.000 1
清蛋白(g/L)	22.15 \pm 6.57	47.35 \pm 2.42	77.478 4	<0.000 1

2.2 两组血清拉曼光谱分析结果 PLS 建模预测 RMSEP 值和相关系数比较 选择 8 种常用的血清成分进行拉曼光谱分析后,进行 PLS 建模预测 RMSEP 值和相关系数。两组总蛋白(TP)、总胆红素(TBil)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)、葡萄糖(GLU)、肌酐(Cre)及三酰甘油(TG)PLS 建模预测的 RMSEP 值和相关系数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 两组血清不同拉曼位移处 Raman 特征峰强度对比分析 两组血清经拉曼光谱分析,其谱线均主要于 544 cm^{-1} 、724 cm^{-1} 、933 cm^{-1} 、1 004 cm^{-1} 、1 127 cm^{-1} 、1 219 cm^{-1} 、1 368 cm^{-1} 、1 442 cm^{-1} 及 1 607 cm^{-1} 处呈现特征峰。研究组 544 cm^{-1} 、724 cm^{-1} 、933 cm^{-1} 、1 004 cm^{-1} 、1 368 cm^{-1} 、1 442 cm^{-1} 、1 607 cm^{-1} 处平均特征峰值强度均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),在 1 127 cm^{-1} 、1 219 cm^{-1} 处特征峰值强度均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 高龄慢性肾脏病患者肾功能指标检测阳性结果

比较 高龄慢性肾脏病患者进行常规肾功能检查和拉曼光谱分析对 Scr、BUN、CysC 以及清蛋白含量测定,拉曼光谱分析 Scr、BUN、CysC 阳性检出率均明显高于常规肾功能检查,差异有统计学意义($P < 0.05$),但两者对于清蛋白指标检出结果差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 3 血清拉曼光谱分析结果 PLS 建模预测 RMSEP 值和相关系数比较

检测成分	研究组		对照组	
	RMSEP	相关系数	RMSEP	相关系数
TP	3.213 4▲	0.914 2▲	3.421 3	0.923 4
TBil	3.224 5▲	0.865 3▲	3.134 1	0.912 9
TC	0.553 7▲	0.982 6▲	0.542 1	0.978 9
LDL	0.612 3▲	0.972 2▲	0.621 3	0.986 5
VLDL	0.324 1▲	0.976 5▲	0.351 4	0.980 1
GLU	1.675 8▲	0.862 4▲	1.865 3	0.897 3
Cre	15.582 4▲	0.896 3▲	16.452 2	0.887 6
TG	0.746 3▲	0.921 3▲	0.752 5	0.912 8
BUN	3.224 5▲	0.865 3▲	3.245 8	0.887 9
Scr	0.545 3▲	0.967 0▲	0.552 7	0.957 4
CysC	0.861 3▲	0.873 1▲	0.831 9	0.884 2
清蛋白	0.591 0▲	0.880 7▲	0.569 4	0.902 5

注:与对照组比较,▲ $P > 0.05$

表 4 两组血清不同拉曼位移处 Raman 特征峰强度比较($\bar{x} \pm s$)

拉曼位移 (cm^{-1})	峰值强度		<i>t</i>	<i>P</i>
	研究组($n=300$)	对照组($n=500$)		
544	3 749.84 \pm 133.56	4 839.23 \pm 124.78	116.412 2	<0.000 1
724	7 684.77 \pm 129.74	7 864.93 \pm 214.56	20.477 3	<0.000 1
933	3 599.73 \pm 174.05	4 683.77 \pm 152.94	92.098 2	<0.000 1
1 004	3 984.83 \pm 222.33	4 476.92 \pm 133.84	39.084 4	<0.000 1
1 127	5 273.64 \pm 192.38	4 074.38 \pm 159.23	95.253 0	<0.000 1
1 219	8 872.94 \pm 265.72	8 021.92 \pm 202.14	51.099 0	<0.000 1
1 368	6 793.83 \pm 122.38	7 439.72 \pm 101.56	80.531 8	<0.000 1
1 442	7 385.92 \pm 201.73	1 0352.86 \pm 245.27	176.695 3	<0.000 1
1 607	6 395.83 \pm 136.54	7 293.24 \pm 117.84	98.169 4	<0.000 1

表 5 高龄慢性肾脏病患者肾功能指标检测阳性结果比较分析[$n(\%)$]

项目	拉曼光谱分析	常规肾功能	χ^2	<i>P</i>
Scr	297(99.00)	268(89.33)	25.517 1	<0.000 1
BUN	286(95.33)	271(90.33)	5.636 5	0.017 6
CysC	288(96.00)	242(80.66)	34.221 0	<0.000 1
清蛋白	276(92.00)	281(93.66)	0.626 3	0.428 7

2.5 血清拉曼光谱分析对高龄慢性肾脏病诊断的敏感度与特异度分析 血清拉曼光谱检测研究组中阳性例数 272 例,对照组 37 例,诊断敏感度 90.66%,特异度 92.60%;GFR 检查研究组阳性例数 244 例,对照组 59 例,诊断敏感度 81.33%,特异度 88.20%。血清拉曼光谱分析诊断高龄慢性肾脏病敏感度及特异度均要明显高于 GFR($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 血清拉曼光谱分析诊断高龄慢性肾脏病的敏感度与特异度(%)

检查方法	组别	阳性(<i>n</i>)	敏感度	特异度
血清拉曼光谱分析	研究组	272	90.66	92.60
	对照组	37		
GFR	研究组	244	81.33	88.20
	对照组	59		
χ^2			10.852 7	5.577 1
<i>P</i>			0.001 0	0.018 2

3 讨论

根据既往研究报道,人体在 30~40 岁后肾脏的重量开始逐渐减轻,肾小球滤过率(GFR)进行性下降,65~70 岁以后肾功能下降速度加快,70~80 岁肾脏的重量下降约 20%~30%^[11-12]。有研究显示,GFR 平均每年下降 0.96 mL/min,每 10 年下降 10 mL/min,90 岁老年人肾血流量仅为年轻人的 50%^[13]。临床上需从多方面来评估老年人的肾功能。SCr 水平与年龄、性别、肌肉含量有关,并且受人体活动量、肉食摄入量、消化功能等因素影响较大,现代社会不同年龄层次的老年人肌肉量、肉食摄入量、运动量差异很大,产生的内外源肌酐总量非常不均衡,特别是超高龄老人(>80 岁),SCr 大多处于正常参考区间,甚至处于更低水平,容易过高估计肾功能,导致该年龄区间大量早期隐匿性肾功能不全无法被发现^[14-15]。拉曼散射指入射光子与分子在非弹性碰撞过程中,光子与分子之间发生能量交换,散射分子的转动能级和振动能级发生了变化,使得散射光子频率不同于入射光子,因此,每种物质的拉曼光谱都只与其自身的分子结构有关,而与入射光的频率无关^[7,16-17]。拉曼散射采用光子探针,对样品数量要求比较少,对于样品探测无损伤,可以检测活体中的生物物质,但是拉曼光谱产生机制决定了在检测混合物样本时必须采用表面增强技术达到数量级的信号放大,否则信号极容易被荧光背景干扰掩盖^[18]。

老年人发生慢性肾脏病更为隐匿,早期发现并治疗干预对于延缓慢性肾脏病进程有重要意义^[19]。由于老年人肾脏特殊生理变化,早期通过肾功能检查难以做出正确诊断^[20]。由于慢性肾脏病时人体内血清

相关指标水平发生变化,可以通过检测相关指标水平变化并阐述其变化意义来指导临床;拉曼光谱分析能够检测到极微量样品,对于发现慢性肾脏病早期血清相关指标特征性变化就有极大优势^[21]。本次研究共收集 300 例高龄慢性肾脏病患者和 500 例健康老年人的血液样品采用表面增强拉曼光谱技术进行检测,在本次研究中两组年龄、性别等一般情况对比并无明显差异,但是统计分析发现具有高血压病史、糖尿病病史的老年人更容易患慢性肾脏病,该结果与既往研究报道基本一致^[22]。为了确保检测结果的精确性和模型精度,笔者选择 8 种常用的血清成分包括 TP、TBil、TC、LDL、VLDL、GLU、Cre 及 TG 进行拉曼光谱分析,结果显示两组 PLS 建模预测的 RMSEP 值和相关系数差异无统计学意义($P > 0.05$),说明两组拉曼光谱分析精度一致。两组血清经拉曼光谱分析,其谱线共发现 9 处特征峰,统计分析研究组 544、724、933、1 004、1 368、1 442、1 607 cm^{-1} 处平均特征峰值强度均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),在 1 127、1 219 cm^{-1} 处特征峰值强度均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。峰值强度差异代表该峰值代表的物质浓度具有明显差异^[23]。经分析,该结果说明在高龄慢性肾脏病患者血清样品中的蛋白质、嘌呤、苯丙氨酸等含量明显低于同龄健康人群血清含量,而脂类、肌酐、BUN 等水平要明显高于同龄健康人水平。但是,本研究发现的特征峰还需要进一步研究进行验证及优化实验来获得更高精度的结果。两组患者在肾功能检查包括 Scr、BUN、CysC 及血清清蛋白含量存在明显差异($P < 0.05$),与本研究中表面增强拉曼光谱检测出的特征峰相对应。拉曼光谱分析 Scr、BUN、CysC 阳性检出率均明显高于常规肾功能检查,差异有统计学意义($P < 0.05$),但二者对于清蛋白指标检出结果差异无统计学意义($P > 0.05$),该结果说明拉曼光谱检测 Scr、BUN、CysC 灵敏度更高,对发现极微量的变化更具有优势。使用拉曼光谱分析及 GFR 测定对受试人群进行检查,血清拉曼光谱诊断敏感度 90.66%,特异度 92.60%;GFR 检查诊断敏感度 81.33%,特异度 88.20%,血清拉曼光谱分析诊断高龄慢性肾脏病敏感度及特异度均要明显高于 GFR,差异有统计学意义($P < 0.05$),该结果说明拉曼光谱分析血清成分比测定 GFR 具有优势,可能是由于拉曼光谱分析能发现早期慢性肾脏病征象,比测定 GFR 更早发现病变。

4 结论

本研究发现,对于高龄慢性肾脏病人群的肾功能检测,拉曼光谱分析由于特殊的检查方法能及早发现血清中相关指标的微量变化而及时作出诊断。光谱

分析谱线呈现多个特征峰,相比于健康人群具有明显差异。根据谱线呈现的特征性建立数学模型,相比于 GFR 测定拉曼光谱分析血清指标具有高敏感度及高特异度等优势,可以在进一步优化实验、进一步精确模型后运用于临床高龄人群肾功能检查,对及早发现慢性肾脏病具有很大意义。

参考文献

- [1] DOUROS A, EBERT N, JAKOB O, et al. Estimating kidney function and use of oral antidiabetic drugs in elderly [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2015, 29(3): 321-328.
- [2] 程杨,汪爱民. 老年慢性肾衰竭患者病情恶化的危险因素分析及干预对策[J]. *医学综述*, 2015, 21(1): 188-190.
- [3] 董海胜,张丽芬,钟悦,等. 拉曼光谱结合偏最小二乘法测定血清胆固醇含量[J]. *光谱学与光谱分析*, 2013, 32(5): 1253-1256.
- [4] SCHULTZ Z D, STRANICK S J, LEVIN I W. Advantages and artifacts of higher order modes in nanoparticle-enhanced backscattering Raman imaging [J]. *Anal Chem*, 2009, 81(23): 9657-9663.
- [5] DEO R, YANG W, KHAN A M, et al. Serum aldosterone and death, end-stage renal disease, and cardiovascular events in blacks and whites: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study [J]. *Hypertension*, 2014, 64(1): 103-110.
- [6] CHI J M, ZAW T, CARDONA I, et al. Use of surface-enhanced Raman scattering as a prognostic indicator of acute kidney transplant rejection [J]. *Biomed Opt Express*, 2015, 6(3): 761-769.
- [7] 郭晶,荣振,肖瑞,等. 表面增强拉曼光谱在人类血清中的应用[J]. *军事医学*, 2016, 40(4): 350-352.
- [8] KWON Y E, LEE M J, PARK K S, et al. Cystatin C is better than serum creatinine for estimating glomerular filtration rate to detect osteopenia in chronic kidney disease patients [J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58(2): 380-387.
- [9] 张巍巍,牛巍. 拉曼光谱技术的应用现状[J]. *化学工程师*, 2016, 30(2): 56-58, 64.
- [10] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组,高翔,梅长林. 慢性肾脏病筛查 诊断及防治指南[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(1): 28-34.
- [11] NITTA K, OKADA K, YANAI M, et al. Aging and chronic kidney disease [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2013, 38(1): 109-120.
- [12] 朱颖,魏璐,裴小华,等. 不同公式在我国老年肾功能减退研究中的应用[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2015, 14(12): 948-952.
- [13] 汤海波,张晓斌,闫红,等. 血清胱抑素 C 与慢性肾脏病肾功能评价的相关性研究 [J]. *河北医学*, 2016, 22(08): 1343-1344.
- [14] 李淑娟,李言洵,刘倩,等. 同等肾功能下老年人认知功能障碍与血肌酐水平的关系 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(15): 1813-1818.
- [15] 李青平,魏日胞. 不同肾小球滤过率计算公式对老年人肾功能的评估价值 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18(5): 459-461.
- [16] 徐斌,林漫漫,姚辉璐,等. 拉曼光谱技术测量单个红细胞的血红蛋白浓度 [J]. *中国激光*, 2016, 43(1): 231-235.
- [17] SUKI W N, MOORE L W. Phosphorus regulation in chronic kidney disease [J]. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*, 2016, 12(4 Suppl): 6-9.
- [18] AFSHINNIA F, RAJENDIRAN T M, KARNOVSKY A, et al. Lipidomic signature of progression of chronic kidney disease in the chronic renal Insufficiency cohort [J]. *Kidney Int Rep*, 2016, 1(4): 256-268.
- [19] 韦娜,冯叙桥,张孝芳,等. 拉曼光谱及其检测时样品前处理的研究进展 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2013, 33(3): 694-698.
- [20] 邓悦,吴世法,李睿,等. 三种不同银纳米粒子 SERS 基底比较研究 [J]. *光散射学报*, 2015, 27(3): 231-238.
- [21] AN J N, HWANG J H, KIM D K, et al. Chronic kidney disease after acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy and its impact on long-term outcomes: a multicenter retrospective cohort study in Korea [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(1): 47-57.
- [22] SAKOH T, NAKAYAMA M, TANAKA S, et al. Association of serum total bilirubin with renal outcome in Japanese patients with stages 3-5 chronic kidney disease [J]. *Metabolism*, 2015, 64(9): 1096-1102.
- [23] 李开开. 利用拉曼光谱分析血液成分的研究 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2016, 36(增 1): 235-236.

(收稿日期:2018-01-20 修回日期:2018-03-24)