

• 论 著 •

尿 NGAL 对糖尿病肾病诊断价值的 Meta 分析*

罗慧景¹, 罗 微¹, 赵 瑾¹, 翟贺争^{2△}

1. 天津医科大学总医院医学检验中心, 天津 300052; 2. 中国医学科学院放射医学研究所, 天津 300192

摘要:目的 通过 Meta 分析评价尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)在糖尿病肾病(DKD)中的诊断价值。方法 检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网和万方数据库中收录的尿 NGAL 诊断 DKD 相关文献, 采用 Stata 13.1 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 18 篇中高等质量文献, 共包含 2 388 例糖尿病患者和 1 255 例 DKD 患者。Meta 分析结果显示, 合并灵敏度为 0.83(95%CI: 0.77~0.88), 合并特异度为 0.81(95%CI: 0.68~0.90), 合并阳性似然比为 4.45(95%CI: 2.51~7.88), 合并阴性似然比为 0.20(95%CI: 0.14~0.29), 合并诊断比值比为 21.87(95%CI: 10.06~47.53), 综合受试者工作特征曲线下面积为 0.89(95%CI: 0.86~0.91)。采用 Deek 漏斗图不对称检验对所纳入研究的发表偏倚进行检验, 结果显示所纳入研究不存在发表偏移($P=0.31$)。结论 尿 NGAL 对 DKD 具有潜在的诊断价值, 有望成为 DKD 诊断的新型标志物。

关键词:尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 糖尿病肾病; 诊断价值; Meta 分析

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.15.016

中图法分类号: R587; R692

文章编号: 1673-4130(2022)15-1863-06

文献标志码: A

Diagnostic value of urinary NGAL in diabetic kidney disease: a Meta-analysis*

LUO Huijing¹, LUO Wei¹, ZHAO Jin¹, ZHAI Hezheng^{2△}

1. Clinical Laboratory Center, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China;

2. Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

Abstract: **Objective** To evaluate the diagnostic value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipid carrier protein (NGAL) in diabetic kidney disease (DKD) by Meta-analysis. **Methods** The literature related to urinary NGALs in the diagnosis of DKD was searched from PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI and Wanfang database, and then Meta-analysis was performed with Stata 13.1 software. **Results** Eighteen medium and high quality literature was finally included, including 2 388 diabetics and 1255 patients with DKD. The results of Meta-analysis showed that the combined sensitivity was 0.83 (95%CI: 0.77–0.88), the combined specificity was 0.81 (95%CI: 0.68–0.90), the combined positive likelihood ratio was 4.45 (95%CI: 2.51–7.88), the combined negative likelihood ratio was 0.20 (95%CI: 0.14–0.29), the combined diagnostic odds ratio was 21.87 (95%CI: 10.06–47.53), and the area under the summary receiver operating characteristic curve was 0.89 (95%CI: 0.86–0.91). The publication bias of the included studies was tested using the Deek funnel asymmetry test, and the results showed that there was no publication bias in the included studies ($P=0.31$). **Conclusion** Urinary NGAL has potential diagnostic value for DKD and is expected to be a new marker for DKD diagnosis.

Key words: urinary neutrophil gelatinase-associated lipid carrier protein; diabetic kidney disease; diagnostic value; Meta-analysis

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病(DM)患者常见的微血管并发症之一, 其已成为我国中老年人发生终末期肾病的首要病因^[1-2]。目前 DKD 诊断有赖于尿微量清蛋白, 但是有研究发现部分 DKD 患者微量清蛋白在几年后可转归为正常蛋白尿, 更有 DM 患者在进

展为终末期肾衰竭的过程中一直没有或只有微量蛋白尿^[3], 肾活检也证实部分 DM 患者在蛋白尿出现之前即有肾脏组织病理改变, 而且尿微量清蛋白检测会受到运动、感染和发热等因素影响, 导致其在实际应用中有一定局限性, 因此需要寻找新的 DKD 诊断标

* 基金项目: 天津医科大学总医院新世纪人才计划(209060102501)。

作者简介: 罗慧景, 女, 主管技师, 主要从事临床检验诊断学研究。△ 通信作者, E-mail: hongluobohe@126.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220620.1422.010.html\(2022-06-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220620.1422.010.html(2022-06-21))

志物。近年来,中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)作为一种重要的肾小管早期损伤标志物在 DKD 中的诊断作用受到广泛关注,本文检索 NGAL 在 DKD 中的诊断价值相关文献并做 Meta 分析。

1 资料与方法

1.1 文献检索 通过 PubMed、EmBase、Cochrane Library、中国知网和万方数据库进行检索,检索时间限定为建库至 2021 年 6 月 24 日,语言为英文和中文。英文检索词是“neutrophil gelatinase-associated lipocalin”“NGAL”“diabetic nephropathy”“diabetic kidney disease”,中文检索词是“中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白”和“糖尿病肾病”。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)入组患者均为已经确诊的 DM 患者,以尿清蛋白肌酐比值(UACR)或尿清蛋白排泄率(UAER)诊断 DKD;(2)均采集尿液进行 NGAL 检测;(3)文献中有足够数据可计算四格表数值。排除标准:(1)重复性文献;(2)动物研究;(3)综述或病例报告;(4)未能提供足够数据获得关键数值。

1.3 数据提取和质量评价 由两位研究者独立对所纳入的文献进行数据提取并交叉核对,如果有分歧就通过讨论达成共识。两名研究人员对全部文章进行审阅后提取以下数据:第一作者、发表时间、国家、研究设计类型、NGAL 检测方法、尿液标本类型、cut-off 值、四格表原始数据[包括真阳性(TP)、假阳性(FP)、真阴性(TN)、真阳性(TP)的例数]和 DM 分型[1 型糖尿病(T1DM)、2 型糖尿病(T2DM)]。如果四格表原始数据没有直接出现,则用文章中给出的受试者工作特征曲线、灵敏度和特异度进行计算。采用 QUADAS-2^[4] 评价标准进行文献质量评价,将得分 ≥ 5 分的中高等质量文章纳入研究。

1.4 统计学处理 采用 Stata 13.1 软件进行统计学分析,合并效应大小包括灵敏度、特异度、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)、诊断优势比(DOR)、综合受试者工作特征(SROC)曲线下面积(AUC)及其

95%可信区间(95%CI)。采用 Cochran-Q 检验和 I^2 评估研究间异质性,如果异质性具有统计学意义($I^2 > 50\%$, $P < 0.05$),数据采用随机效应模型合并,否则采用固定效应模型合并。用 Deek 漏斗图法评价发表偏倚,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 在数据库中共检索到相关文章 967 篇,剔除重复文献 646 篇,查阅题目和摘要进行初筛,排除了关于动物或其他疾病的文献 196 篇,后续通过仔细阅读全文进行进一步筛查,排除文献 107 篇,最后纳入 18 篇文献进行 Meta 分析,见图 1。

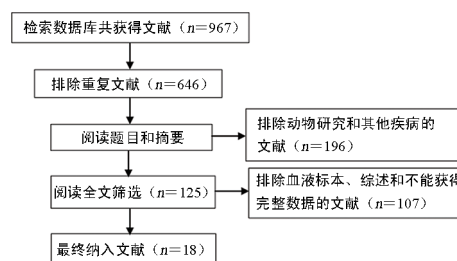


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献基本特征 本文所纳入的 18 篇文献^[5-22] 发表于 2013—2021 年,共包含 2 388 例 DM 患者和 1 255 例 DKD 患者。18 项研究中 14 项采用病例对照设计^[5-7,9-10,12-15,17,19-22], 4 项采用队列研究^[8,11,16,18]。18 项研究在不同的国家开展,包括中国、印度、埃及、意大利、澳大利亚、波兰、伊朗和土耳其。尿 NGAL 检测采用了酶联免疫吸附试验(ELISA)、免疫比浊和微粒子化学发光免疫分析(CMIA)3 种不同方法,尿液标本类型有晨尿、随机尿和 24 h 尿之分。见表 1。

2.3 Meta 分析结果 最终纳入 Meta 分析的研究合并灵敏度为 0.83(95%CI:0.77~0.88),合并特异度为 0.81(95%CI:0.68~0.90),合并 PLR 为 4.45(95%CI:2.51~7.88),合并 NLR 为 0.20(95%CI:0.14~0.29),合并 DOR 为 21.87(95%CI:10.06~47.53),AUC 为 0.89(95%CI:0.86~0.91),异质性均有统计学意义($I^2 > 50\%$, $P < 0.05$),见图 2~5。

表 1 纳入文献的基本特征

纳入文献	发表时间(年)	国家	检测方法	尿液类型	cut-off 值 (ng/mL)	TP (n)	FP (n)	FN (n)	TN (n)	DM 分型
ASSAL 等 ^[5]	2013	埃及	ELISA	晨尿	8.800 0	33	2	17	18	T2DM
BOLIGNANO 等 ^[6]	2009	意大利	ELISA	随机尿	22.000 0	30	0	10	34	T2DM
HOSNY 等 ^[7]	2018	埃及	ELISA	NA	0.033 8	38	0	2	20	T2DM
KAUL 等 ^[8]	2018	印度	ELISA	随机尿	21.310 0	103	0	5	36	T2DM
SUEUD 等 ^[9]	2019	澳大利亚	ELISA	NA	21.400 0	71	11	4	4	T2DM
VIJAY 等 ^[10]	2018	印度	ELISA	随机尿	146.280 0	52	18	11	45	T2DM
ZENG 等 ^[11]	2017	中国	ELISA	晨尿	85.000 0	28	13	14	91	T2DM
ZYLKA 等 ^[12]	2018	波兰	CMIA	晨尿	14.300 0	15	24	4	37	T2DM
ZHANG 等 ^[13]	2019	中国	ELISA	晨尿	30.030 0	120	37	23	107	T2DM

续表 1 纳入文献的基本特征

纳入文献	发表时间(年)	国家	检测方法	尿液类型	cut-off 值 (ng/mL)	TP (n)	FP (n)	FN (n)	TN (n)	DM 分型
郑国军等 ^[14]	2019	中国	ELISA	晨尿	NA	66	5	14	75	T2DM
ABBASI 等 ^[15]	2020	伊朗	ELISA	NA	109.000 0	80	23	9	21	T2DM
DAYEM 等 ^[16]	2017	埃及	ELISA	晨尿	94.000 0	20	19	0	9	T1DM
HAFAZ 等 ^[17]	2015	埃及	免疫比浊	晨尿	11.750 0	10	13	2	25	T1DM
YILDIRIM 等 ^[18]	2015	土耳其	ELISA	晨尿	36.300 0	10	4	1	61	T1DM
储辉等 ^[19]	2021	中国	ELISA	24 h 尿	28.667 0	51	8	26	35	T2DM
何晓一等 ^[20]	2021	中国	ELISA	NA	15.740 0	43	13	13	15	NA
陈伟才等 ^[21]	2018	中国	免疫比浊	晨尿	15.400 0	95	30	25	150	NA
王钱虎等 ^[22]	2018	中国	ELISA	晨尿	0.060 0	135	33	75	97	NA

注:NA 为未提及。

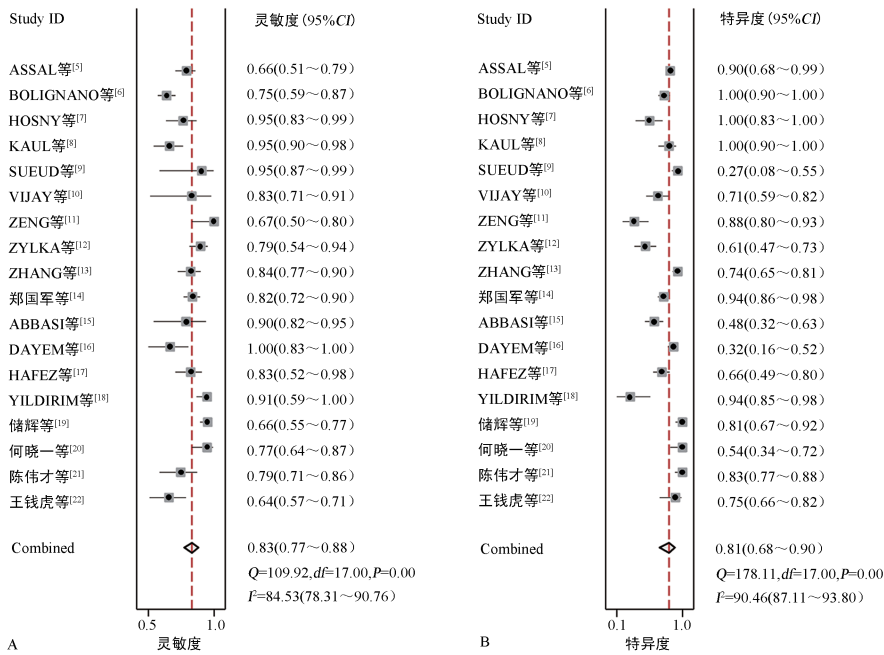


图 2 合并灵敏度(A)、特异度(B)森林图

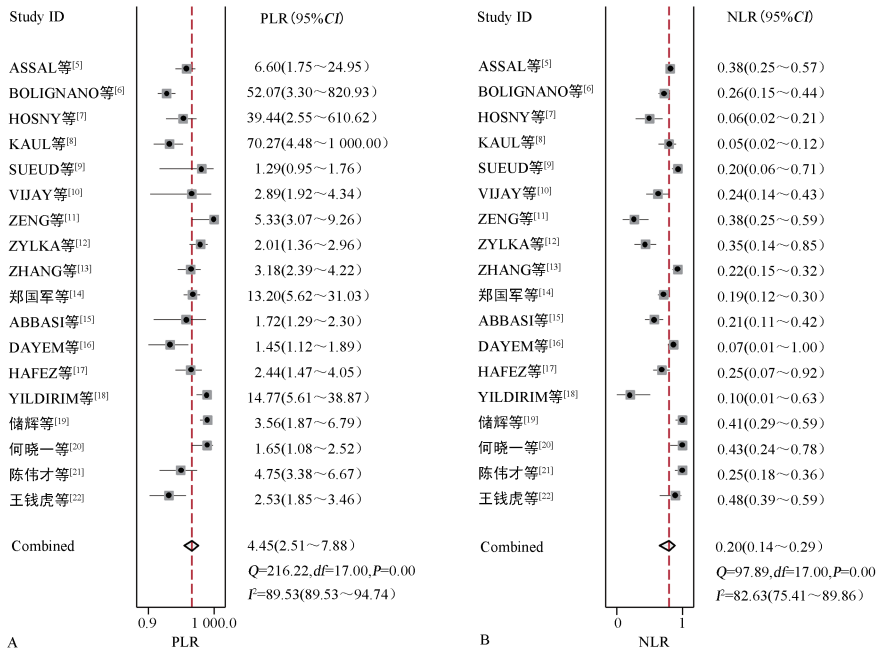


图 3 合并 PLR(A)、NLR(B)森林图

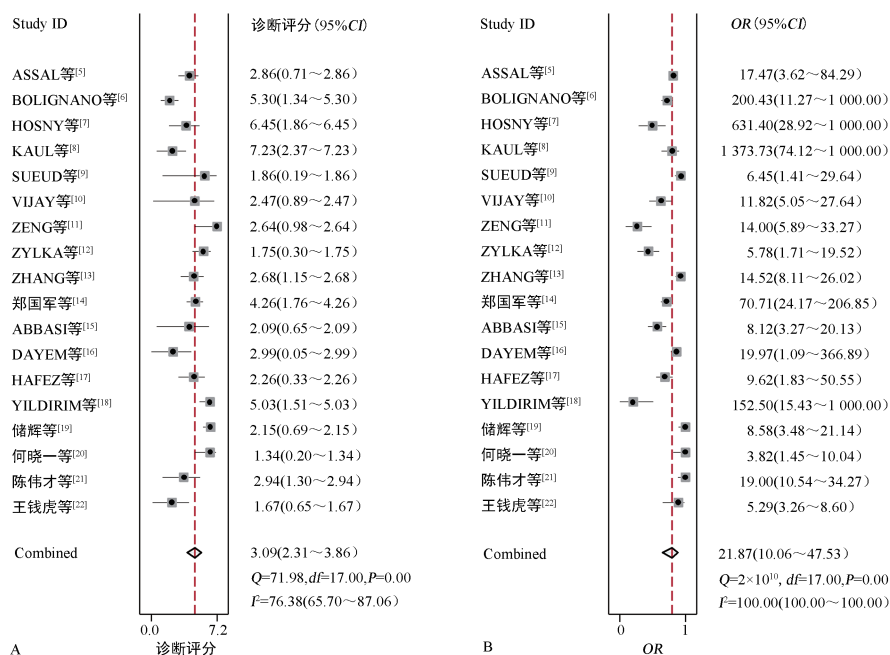
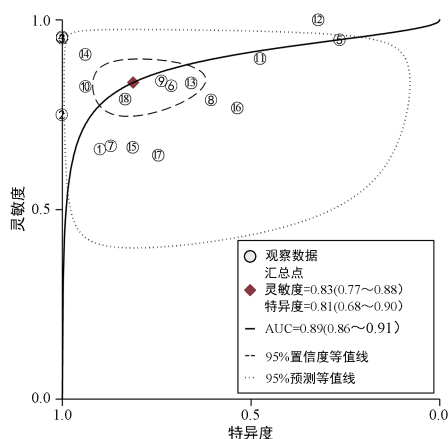


图 4 合并诊断评分(A)和合并 DOR(B)森林图



注:①~⑳分别对应文献 5~22。

图 5 尿 NGAL 检测诊断 DKD 的 SROC 曲线

2.4 阈值效应 阈值效应是诊断性实验 Meta 分析异质性的来源之一,本研究灵敏度对数和(1-特异度)对数的 Spearman 相关系数为 0.154, $P=0.542$,表明不存在阈值效应。

2.5 Meta 回归和亚组分析 以 DM 类型、检测方法、研究设计类型、种族和尿液标本类型分组进行 Meta 回归,结果显示种族和尿液标本类型是异质性的主要来源,并影响合并灵敏度和特异度。进一步进行亚组分析显示:中国人群合并灵敏度为 0.75 (95%CI: 0.69~0.81),非中国人群合并灵敏度为 0.89(95%CI: 0.82~0.93);随机尿合并特异度为 0.86(95%CI: 0.79~0.92),非随机尿合并特异度为 0.76(95%CI: 0.63~0.85)。见表 2。

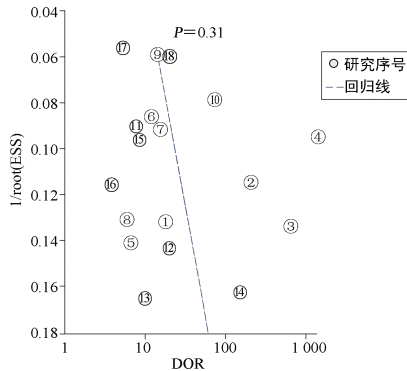
表 2 亚组分析

分组	n	灵敏度(95%CI)	特异度(95%CI)	PLR(95%CI)	NLR(95%CI)	DOR(95%CI)
DM 类型						
T1DM	3	0.93(0.81~0.99)	0.73(0.64~0.80)	3.39(1.14~10.13)	0.17(0.06~0.44)	27.94(4.86~160.72)
T2DM	12	0.84(0.77~0.89)	0.86(0.69~0.95)	6.20(2.05~15.70)	0.19(0.12~0.28)	34.00(11.00~107.00)
未明	3	0.71(0.66~0.75)	0.78(0.73~0.82)	2.74(1.54~4.87)	0.37(0.23~0.60)	7.53(2.86~19.82)
检测方法						
ELISA	15	0.84(0.77~0.90)	0.84(0.68~0.93)	5.20(2.50~10.90)	0.19(0.13~0.29)	27.00(10.00~73.00)
非 ELISA	3	0.79(0.72~0.86)	0.76(0.71~0.81)	2.88(1.55~5.35)	0.26(0.19~0.36)	12.19(5.58~26.65)
研究设计类型						
队列	4	0.88(0.81~0.92)	0.92(0.87~0.95)	12.24(2.99~50.02)	0.13(0.03~0.64)	111.69(6.51~1 915.80)
病例对照	14	0.83(0.76~0.87)	0.75(0.61~0.85)	3.30(2.10~5.30)	0.23(0.17~0.31)	14.00(8.00~26.00)
种族						
中国人群	7	0.75(0.69~0.81)	0.81(0.72~0.87)	3.90(2.50~5.90)	0.31(0.24~0.41)	13.00(7.00~23.00)

续表 2 亚组分析

分组	n	灵敏度(95%CI)	特异度(95%CI)	PLR(95%CI)	NLR(95%CI)	DOR(95%CI)
非中国人群	11	0.89(0.82~0.93)	0.84(0.58~0.95)	5.70(1.80~17.80)	0.13(0.08~0.22)	43.00(11.00~176.00)
尿液标本类型						
随机尿	3	0.88(0.82~0.92)	0.86(0.79~0.92)	19.49(0.41~918.77)	0.16(0.06~0.38)	120.09(4.31~3 348.00)
非随机尿	15	0.82(0.75~0.88)	0.76(0.63~0.85)	3.40(2.20~5.20)	0.23(0.17~0.32)	14.00(8.00~26.00)

2.6 发表偏倚 采用 Deek 漏斗图不对称检验对所纳入研究的发表偏倚进行检验,结果 $P=0.31$,表明没有潜在的发表偏倚。见图 6。



注:①~⑱分别对应文献 5~22。

图 6 Deek 漏斗图不对称性检验

3 讨 论

随着我国近年来 DM 患者数量的剧增,DKD 作为 DM 的常见并发症也日渐增加,严重影响患者生活质量。据统计,我国每年由 DKD 导致的新增尿毒症患者数量达到 99 万人,如果这些新增的患者都接受透析治疗,未来 5 年内由 DKD 引起的新增尿毒症患者的医疗花费为 1.48 万亿元^[23],这将给我国医疗体系带来沉重的负担。因此,对 DKD 患者开展早期诊断和干预并降低 DKD 带来的风险和负担非常重要,寻找更佳的 DKD 诊断标志物也具有非常现实的意义。

NGAL 是最先发现于活化中性粒细胞中的一种相对分子质量为 25×10^3 的小分子蛋白,除中性粒细胞外,其还可在肝肾上皮细胞、心肌细胞、神经元、巨噬细胞和树突状细胞中生成^[24]。NGAL 可在体内发挥强大功能,其作为载脂家族成员不仅可以结合并运输疏水性小分子,还可以通过其趋化特性以及促细胞增殖和分化等作用,在体内参与炎症反应、细胞凋亡、肿瘤进展等病理生理过程。正常情况下人体血液中含有少量 NGAL,血液中 NGAL 从肾小球滤过后,绝大部分在近端肾小管重吸收,只有极少量随尿液排出^[25]。肾功能异常时肾小管上皮细胞损伤并分泌大量 NGAL,大量 NGAL 通过诱导肾小管间质中浸润的中性粒细胞发生凋亡从而保护肾组织免受炎症细胞的损害,并诱导肾小管上皮细胞再生,在尿清蛋白正常或轻度升高的患者中可以检测到 NGAL 表达升高,提示 DKD 早期可能存在肾小管病变^[26]。

本研究综合分析了 18 篇符合纳入和排除标准的文献,结果显示合并灵敏度和特异度分别为 0.83 (95%CI:0.77~0.88)和 0.81(95%CI:0.68~0.90),AUC 为 0.89 (95%CI:0.86~0.91)。AUC 在 0.93~0.96 表明 NGAL 具有很高的诊断价值,在 0.75~0.92 表明 NGAL 具有较高的诊断价值,在 0.50~0.75 表明具有可接受的诊断价值^[27],本研究结果表明尿 NGAL 对 DKD 患者具有较高的诊断价值。似然比能充分反映检测方法的诊断价值且不受患病率的影响,是评价诊断实验较稳定的指标,PLR=1 时说明检测方法对疾病无诊断价值,PLR 越大,测试呈阳性的人实际上患病的可能性越大,说明检测方法诊断疾病的能力越强,本研究结果(PLR=4.45)表明尿 NGAL 检测对 DKD 患者具有较好的诊断价值。DOR 综合了敏感性和特异性的优势,作为一个独立的指标来判定诊断性能,DOR 值越高表示诊断实验的判别效果越好,本研究 DOR 为 21.87,表明尿 NGAL 检测对 DKD 患者具有较好的诊断意义。

阈值效应是诊断性 Meta 分析中异质性的主要原因之一,本文所纳入研究阈值不同,结果显示 Spearman 相关系数为 0.154, $P=0.542$,提示不存在阈值效应。异质性主要来自两个方面:(1)本文在不同尿液标本类型之间观察到异质性存在,表现在随机尿合并特异度[0.86(95%CI:0.79~0.92)]高于非随机尿[0.76(95%CI:0.63~0.85)];(2)不同种族间也发现有异质性存在,表现在中国人群合并灵敏度[0.75(95%CI:0.69~0.81)]小于非中国人群[0.89 (95%CI:0.82~0.93)]。

本文也有不足之处:第一,虽然本文进行了 Meta 回归和亚组分析,但是合并效应值的过程中确实观测到了异质性的存在;第二,本次 Meta 分析纳入的文章质量不一,未来仍需纳入更多大样本量、高质量的研究,对可能产生的异质性进一步分析并确定最佳 cut-off 值。

综上所述,尿 NGAL 对 DKD 具有潜在的诊断价值,有望成为 DKD 诊断的新型标志物,为 DKD 的早发现和早治疗提供依据。

参考文献

[1] RUIZ-ORTEGA M, RODRIGUES-DIEZ R R, LAVOZ C, et al. Special issue “diabetic nephropathy: diagnosis,

- prevention and treatment”[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 813.
- [2] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation diabetes atlas, 9th edition[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843.
- [3] MARSHALL S M. Natural history and clinical characteristics of CKD in type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014, 21(3): 267-272.
- [4] WHITING P F, RUTJES A W, WESTWOOD M E, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. *Ann Int Med*, 2011, 155(8): 529-536.
- [5] ASSAL H S, TAWFEEK S RASHEED E A, et al. Serum cystatin C and tubular urinary enzymes as biomarkers of renal dysfunction in type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*, 2013, 6: 7-13.
- [6] BOLIGNANO D, LACQUANITI A, COPPOLINO G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2009, 32(2): 91-98.
- [7] HOSNY S S, BEKHET M M, HEBAB H A, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type 2 diabetes; relation to nephropathy and retinopathy[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(6): 1019-1024.
- [8] KAUL A, BEHERA M R, RAI M K, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: as a predictor of early diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Indian J Nephrol*, 2018, 28(1): 53-60.
- [9] SUEUD T, HADI N R, ABDULAMEER R, et al. Assessing urinary levels of IL-18, NGAL and albumin creatinine ratio in patients with diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 564-568.
- [10] VIJAY S, HAMIDE A, SENTHILKUMAR G P, et al. Utility of urinary biomarkers as a diagnostic tool for early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(5): 649-652.
- [11] ZENG X F, LU D X, LI J M, et al. Performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, clusterin, and cystatin C in predicting diabetic kidney disease and diabetic microalbuminuria: a consecutive cohort study[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 233-248.
- [12] ZYLKA A, DUMNICKA P, KUSNIERZ-CABALA B, et al. Markers of glomerular and tubular damage in the early stage of kidney disease in type 2 diabetic patients[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 7659243.
- [13] ZHANG D, YE S, PAN T. The role of serum and urinary biomarkers in the diagnosis of early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *PeerJ*, 2019, 7: e7079.
- [14] 郑国军, 申红玉, 徐昕, 等. 中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白和胱抑素 C 作为糖尿病肾病早期标志物的评价[J]. *广东医学*, 2019, 40(23): 3285-3289.
- [15] ABBASI F, MOOSAIE F, KHALOO P, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and retinol-binding protein-4 as biomarkers for diabetic kidney disease[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020, 45(2): 222-232.
- [16] DAYEM S A E, BOHY A E M E, HAMED M, et al. Follow up of value of the intrarenal resistivity indices and different renal biomarkers for early identification of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2017, 5(2): 188-192.
- [17] HAFEZ M H, EL-MOUGY F A, MAKAR S H, et al. Detection of an earlier tubulopathy in diabetic nephropathy among children with normoalbuminuria[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2015, 9(2): 126-131.
- [18] YILDIRIM Z Y, NAYIR A, YILMAZ A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early sign of diabetic kidney injury in children[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2015, 7(4): 274-279.
- [19] 储辉, 林宁, 刘艳秋, 等. 尿 ZAG、KIM-1 和 NGAL 联合检测在糖尿病肾病诊断中的价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(1): 83-90.
- [20] 何晓一, 刘彦君, 庞晓宁, 等. 尿液 NGAL、Kim-1 及 CT-GF 水平与糖尿病早期肾损伤的相关性研究[J]. *现代检验医学*, 2021, 36(37): 76-79.
- [21] 陈伟才, 李琳, 何金勇. 尿液中 NGAL、MCP-1、RBP 诊断早期 2 型糖尿病肾病的价值分析[J]. *临床医学工程*, 2018, 25(6): 803-804.
- [22] 王钱虎, 陈锂, 彭亮. 血清 miRNA-21、Smad1 联合尿 NGAL 检测对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. *浙江实用医学*, 2018, 23(5): 321-323.
- [23] 北京大学医学系糖尿病肾脏病专家共识协作组. 糖尿病肾脏病诊治专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(4): 247-260.
- [24] BUONAFINE M, MARTINEZ-MARTINEZ E, JAISSE F. More than a simple biomarker; the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(9): 909-923.
- [25] SINGER E, MARKO L, PARAGAS N, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2013, 207(4): 663-672.
- [26] MISHRA J, MORI K, MA Q, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(12): 3073-3082.
- [27] JONES C M, ATHANASIOU T. Summary receiver operating characteristic curve analysis techniques in the evaluation of diagnostic tests[J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79(1): 16-20.

(收稿日期: 2021-11-22 修回日期: 2022-03-29)