

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.17.028

血浆代谢轮廓分析在慢性肾脏病早期诊断中的应用价值*

樊子勉¹ 张俊² 江蔓³ 张文龙⁴ 陈春燕⁵

(1 成都市第六人民医院检验科 四川 成都 610051; 2 成都市妇女儿童中心医院检验科 四川 成都 610073;

3 成都市第六人民医院肾内科 四川 成都 610051; 4 成都市第二人民医院内分泌科 四川 成都 610021;

5 达州市中西医结合医院检验科 四川 达州 635099)

摘要 目的:探究血浆代谢轮廓分析在慢性肾脏病早期诊断中的应用价值。**方法:**选取我院在 2019-2021 收治的 120 例慢性肾病 (CKD) 患者,运用相色谱-四级杆飞行时间质谱(liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry, LC-QTOF/MS) 联用技术对参与本次研究的患者的血浆样品进行非靶向代谢组学分析,判断不同时期慢性肾病患者与健康对照者的血浆代谢轮廓谱,同时利用多变量结合单变量统计方法筛选差异代谢物。**结果:**慢性肾脏病(CKD)肌酐、尿酸、尿素、血红蛋白等检测物质多项生化指标异常,且据统计分析可知,在不同阶段 CKD 患者的血浆中找到了多种差异化合物,其中磺基丙氨酸、氨基-1-磷酸、醛固酮差异显著。**结论:**研究证明血浆代谢轮廓分析可以增进对慢性肾病发病机制的了解,为之后早期诊断慢性肾病具有重大意义,值得推广与应用。

关键词:慢性肾脏病;代谢组学;生物标志物

中图分类号:R692;R446.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)17-3345-04

Application Value of Plasma Metabolic Profile Analysis in Early Diagnosis of Chronic Kidney Disease*

FAN Zi-mian¹, ZHANG Jun², JIANG Man³, ZHANG Wen-long⁴, CHEN Chun-yan⁵

(1 Laboratory Department of Chengdu Sixth People's Hospital, Chengdu, Sichuan, 610051, China; 2 Laboratory Department of Chengdu Women and Children's Center Hospital, Chengdu, Sichuan, 610073, China; 3 Department of Renal Medicine of Chengdu Sixth People's Hospital, Chengdu, Sichuan, 610051, China; 4 Endocrinology Department of Chengdu Second People's Hospital, Chengdu, Sichuan, 610021, China; 5 Laboratory Department of Dazhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Dazhou, Sichuan, 635099, China)

ABSTRACT Objective: To explore the application value of plasma metabolic profile analysis in the early diagnosis of chronic kidney disease. **Methods:** 120 patients with chronic kidney disease (CKD) admitted to our hospital from 2019 to 2021 were selected to perform non-targeted metabolomic analysis of plasma samples of patients with chronic kidney disease (CKD) in different periods and healthy controls by using liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry (LC-QTOF/MS). At the same time, multi-variable and univariate statistical analysis methods were used to screen differential metabolites. **Results:** Many biochemical indexes of creatinine, uric acid, urea, hemoglobin and other test substances in patients with chronic kidney disease(CKD) were abnormal. According to statistical analysis, a variety of different compounds were found in the plasma of patients with CKD at different stages. Among them, there were significant differences in sulfonylalanine sheath acid, aminool-1-phosphate, and aldosterone. **Conclusion:** The study has proved that plasma metabolic profile analysis can improve the understanding of the pathogenesis of chronic kidney disease, which is of great significance for the early diagnosis of chronic kidney disease in the future, and is worthy of promotion and application.

Key words: Chronic kidney disease; Metabonomics; Biomarkers

Chinese Library Classification(CLC): R692; R446.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)17-3345-04

前言

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是由于各种原因引起的肾脏结构或功能异常,每年数百万人因慢性肾病而死亡,而且其死亡率和患病率呈不断上升的趋势^[1]。伴随着近年来

我国老龄化严重,糖尿病、高血压人群的不断增多,CKD 的患病率也不断增加^[2]。由于 CKD 发病早期不易察觉,隐蔽性强,所以容易导致患者错过治疗的最佳时机。所以,对于慢性肾病要早发现、早用药、早治疗^[3]。随着慢性肾病的不断发展,可分为 5 期:第一期是肾小球过滤(GFR)正常或升高;第二期 GFR 轻

* 基金项目:成都市医学科研基金项目(2021353)

作者简介:樊子勉(1988-),男,硕士,主管技师,研究方向:早期肾损伤, E-mail: 296846394@qq.com

(收稿日期:2023-03-06 接受日期:2023-03-27)

度降低;第三期为 GFR 中度降低;第四期为重度降低;第五期为终末期肾病(ESRD);其中第三期又分别为 3a 期:GFR 轻到中度降低,3b 期:GFR 中到重度降低。各种慢性肾脏疾病经过不断发展最终进展成慢性肾衰,主要表现在代谢产物滞留、肾功能减退丧失、机体内环境失衡^[45]。随着临床医学和生物学各项技术的不断发展。寻找能够在肾病早期诊断的肾病标志物已成为现阶段的研究治疗热点。代谢组学可以对代谢通路进行全面系统化的研究在生物合成途径等方面^[67],因为他可以对生物或是细胞中相对分子质量较小的代谢产物进行定性和定量分析^[89]。为探讨血浆代谢轮廓分析在慢性肾脏病早期诊断中的应用价值,对不同期 CKD 患者进行血浆代谢组学分析,本次采用液质联用技术来研究影响疾病发生的血浆差异化合物。目前分析代谢物最常用分析工具是液相色谱/质谱(LC/MS),两者联

合应用,MS 有很大的局限性,但超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱很好的克服了这一局限性局限。为 CKD 的临床诊断与合理治疗提供了强有力的数据支持,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院在 2019-2021 收治的 120 例慢性肾病 (CKD)患者作为 CKD 组(符合 2003 年《慢性肾脏病及透析的临床实践指南》和我院 CKD 收治标准)。其中女性患者 46 例,男性患者 74 例,其中慢性肾病 I~III、IV、V 期患者和健康对照组各 40 例;查询并记录患者的年龄、性别、病程等情况。详见表 1。所有本次参与研究者均自愿签署知情同意书并了解本次研究内容。

表 1 患者一般资料情况对比
Table 1 Comparison of General Information of Patients

Groups	n	Age	Sexual distinction		Course of disease
			Male	Female	
Control group	40	52.13± 10.65	19	21	-
CKD group					
Phase I~III	40	55.3± 12.1	16	24	3.25± 2.49
Phase IV	40	52.4± 11.6	28	12	4.65± 2.46
Phase V	40	56.7± 10.4	30	10	6.43± 3.28

1.2 纳入标准

(1)肾脏损害≥3 个月;(2)无精神性方面疾病患者;(3)未合并心血管系统疾病者;(4)无其他肾脏相关的遗传性疾病;(5)无其他泌尿系统疾病;(6)研究对象均签署知情同意书;(7)具有一定的依从性。

1.3 排除标准

(1)合并糖尿病患者;特殊类型糖尿病、妊娠糖尿病、继发性糖尿病;(2)有心、肝、肺、心脑血管、造血系统严重原发性疾病者;(3)有糖尿病酮症酸中毒、乳酸酸中毒、高渗性昏迷等状态的糖尿病急性并发症患者;(4)合并泌尿系统感染者;(5)合并肾小球肾炎及其他原因继发性肾脏损害的患者;(6)患者有感染性疾病者;(7)自身免疫性疾病者;(8)有恶性肿瘤者;(9)有肾脏移植者;(10)不愿参加此次研究者。

1.4 方法

(1)保证此次研究者在第二日采静脉血 3 mL 时空腹,在抗凝采血管中加入乙二胺四乙酸(EDTA),离心 10 min 以 3000 r/min 的速度然后取血浆分装后,放入温度为 -80℃冰箱内保存;(2)液相色谱分离:1260 型液相色谱仪 (Agilent 公司,美国),色谱柱为 ZORBAX SB-C18(100 mm× 3.0 mm,1.8 μm)血浆样本中代谢物的分离是采用二元溶剂梯度洗脱方式完成的。含 0.1%甲酸的水溶液为流动相 A,含 0.1%甲酸的乙腈溶液为流动相 B;梯度洗脱步骤如下:0~18.0 min,6%~98%流动相 B;18.0~22.0 min,98%流动相 B;22.0~22.1 min,98%~6%流动相 B;22.1~28.0 min,6%流动相 B;流动相流速为 0.5 mL/min;柱温维持在 40℃;进样量为 8 μL;(3)把不经过 LC 分离后不分流

的样品放入 Agilent 6530 四级杆飞行时间质谱仪中,进行代谢轮廓分析,分析时样品分别在电喷雾离子源的正离子模式(ESI+)和负离子模式(ESI-)的情况下进行的。可以把相关参数设置为:脱溶剂气温度和气流量分别为 350℃、10 L/min;碎裂电压和毛细管电压分别为 110V+4000V/-3500V;将质荷比(m/z)范围 50~1 000 内的所有数据进行收集在级质谱全扫描(MS)模式下进行,将扫描频率设置为 0.5 s。我们将使用二级质谱(MS/MS)扫描方式对代谢物进行 26 鉴定以获得其质谱碎片信息,将碰撞气体高纯氮气的碰撞能量分别设为 10 V、20 V、40 V。

1.5 统计学方法

将上述样本数据进行检测,采用液质联用技术[高效液相飞行时间质谱仪(HPL-Q/TOF)];计算其精确的相对分子质量,采用 Agilent Qualitative Analysis B.04.00 软件中的 Molecular Feathers Extraction(MFE)功能获取原始数据中的化合物信息。建立数据库后并对其进行代谢通路分析。

2 结果

2.1 研究对象生化指标结果

各组样品经采集和处理后。取健康对照组及慢性肾病 I~III、IV、V 期患者各 40 例,对其肌酐、尿酸、尿素、血红蛋白等指标进行统计分析,其详细结果情况见表 2。

2.2 经过差异性内源性化合物鉴定分析

找到多个与慢性肾病发生机制相关的差异内源性代谢化合物,在不同 CKD 阶段下调及上调的有均有 8 个;I~III 期下调的有 5 个,上调的有 2 个;IV~V 期下调的有 2 个,上调的有 5 个;详细结果见表 3。

表 2 研究对象生化指标结果(n=40, $\bar{x} \pm s$)Table 2 Biochemical Index Results of the Study Subjects (n=40, $\bar{x} \pm s$)

Groups	SCr($\mu\text{mol/L}$)	UA($\mu\text{mol/L}$)	Urea(mmol/L)
Control group	101.520 $\pm$ 18.89	258.70 $\pm$ 27.83	5.28 $\pm$ 0.82
CKD group			
Phase I ~III	857.85 $\pm$ 114.12	458.54 $\pm$ 34.5	26.82 $\pm$ 3.87
Phase IV	556.90 $\pm$ 62.50	454.95 $\pm$ 37.54	19.08 $\pm$ 2.87
Phase V	308.12 $\pm$ 52.42	378.80 $\pm$ 36.79	10.28 $\pm$ 1.48

Groups	Hemoglobin(g/L)	Albumin(g/L)	TG(mmol/L)
Control group	142.16 $\pm$ 10.22	44.64 $\pm$ 5.72	1.52 $\pm$ 0.18
CKD group			
Phase I ~III	72.13 $\pm$ 8.98	32.79 $\pm$ 2.98	1.78 $\pm$ 0.28
Phase IV	82.16 $\pm$ 7.31	36.64 $\pm$ 3.86	2.87 $\pm$ 0.41
Phase V	114.68 $\pm$ 6.71	40.37 $\pm$ 2.75	3.05 $\pm$ 0.42

表 3 CKD 患者血浆中内源性差异化合物鉴定情况一览表

Table 3 Summary of Identification of Endogenous Differential Compounds in the Plasma of CKD Patients

Order number	Identification of compounds	Molecular formula	Retention time	Changing trends		
				I ~III / blank space	IV / blank space	V / blank space
1	Sulfoalanine	168.0053	2.73	↓	↑	↓
2	Protoporphyrin IX	563.2775	4.54	↓	↑	↑
3	Canine uric acid	243.1124	4.56	↑	↑	↑
4	Ouabain	583.2823	4.63	↑	↑	↑
5	Acetyl CoA	808.1248	5.58	↓	↓	↓
6	Aldosterone	360.4321	6.92	↓	↓	↓
7	Biliverdin IX	581.2501	7.93	↑	↑	↑
8	Taurine	514.7	8.05	↓	↓	↓
9	Dihydro sphingosine	272.2659	8.08	↑	↑	↑
10	11 Deoxyprostaglandin E2	335.2316	8.12	↓	↓	↑
11	5-hydroxyeicosatetraenoic acid	321.253	8.38	↑	↑	↑
12	13S-hydroxy-9E, 11Z-linoleic acid	295.2343	8.35	↓	↓	↓
13	Sphingosine 1-phosphate	378.2483	8.87	↑	↑	↑
14	Linoleoyl hemolytic lecithin	516.3123	9.08	↓	↓	↑
15	Sphingosine	302.2986	9.11	↓	↓	↓
16	GPEtn(18:0/0:0)	482.3156	9.57	↓	↓	↑
17	N - (4-benzenesulfonamide) arachidonide	457.2604	10.31	↑	↑	↓
18	13E, 17-octadecadienoic acid	281.2408	10.43	↑	↑	↑
19	Estriolene	300.1728	10.7	↑	↑	↓
20	Androgen	291.2245	10.98	↓	↓	↓
21	5(E)-1 α , 25-dihydroxy-24-wpivitamin D2	426.3265	11.26	↓	↓	↓
22	Testosterone decanoate	441.3421	11.77	↓	↓	↓
23	C24:11 sulfur grease	889.63224	12.34	↑	↑	↑
24	Lactoside	889.6474	12.4	↓	↓	↓
25	bilirubin	583.6628	13.81	↓	↑	↑
26	Coenzyme Q2	317.1815	15.02	↑	↑	↓
27	Tetrahydrobiopterin	256.112	15.38	↓	↓	↑

2.3 PCA 分析结果

第一主成分贡献率为 72.27%，第二主成分贡献率为 8.43%，第三主成分贡献率为 4.89%，累积贡献率为 8.68%，由此可以看出慢性肾脏病患者和健康对照组两者之间内源性物质具有显著性差异。

3 讨论

慢性肾脏疾病 (CKD) 的定义是肾脏疾病持续存在超过 90 天,这将转化为在持续时间超过 4 个月的非临床毒性持续存在的肾损伤^[10]。人类 CKD 分期基于肾小球功能的生物标志物(估计 GFR、eGFR)和肾小管损伤(例如尿白蛋白与肌酐比值、UACR)^[11]。由于 CKD 和 AKI 具有相似的功能和结构损伤的潜在机制,存在于相同的病理生理连续体中,并且因为小管间质隔室在 CKD 的进展中具有功能性作用^[12],AKI 的尿生物标志物也可以为慢性肾损伤/疾病提供预测信息。最近的努力集中在识别肾小管损伤的尿液或血清生物标志物,这些生物标志物要么由肾脏产生,要么继发于肾小管细胞功能障碍。肾脏的大部分能量消耗支持维持非肾小球功能(即肾小管功能),因此与肾小管损伤相关的生物标志物可作为肾脏病理学或健康状况的指标。此外,研究表明,即使是肾小球起源的肾脏疾病,其预后也取决于肾小管间质纤维化的程度^[13]。肾小管损伤生物标志物还提供有关早期 CKD 肾小管损伤的信息,其中“肾滤过储备”能够补偿滤过不足且血清肌酐水平保持不变^[14]。然而,一旦肾滤过储备丧失,额外的肾脏损伤会导致肾小球滤过进一步降低,随后血清肌酐升高,从而限制了肾小管损伤生物标志物在肾储备减少患者中的应用^[15]。但血浆代谢轮廓分析在慢性肾脏病特别是早期诊断中的价值尚不明确。

随着现在生活条件水平的不断提高,慢性肾病(CKD)也相继引发了一系列并发症的综合征,例如,因为肾功能减退引发的贫血、高血压、心力衰竭、水电解质紊乱和酸碱平衡失调等症状,影响了人体多个器官^[16-18]。因为慢性肾病是代谢性疾病,随着病情的逐渐发展,患者体内的差异化合物到疾病后期会呈现出假阳性的情况,体内指标水平会出现反转趋势,趋向于健康人体内指标^[19]。例如体内差异化合物磺基丙氨酸为丙氨酸体内的衍生物和 13S- 羟基-9E,11Z- 亚油酸的亚油酸体内的衍生物在不同阶段的 CKD 患者中会出现由高到底的趋向过程,发生这种变化的原因可能是由于患者体内蛋白代谢能力和体内脂代谢能力减弱有关^[20,21];也有可能为了维持慢性肾病患者后期的正常生理功能,采取的治疗手段呈现多样化,所以导致指标趋于正常。所以到疾病后期差异化合物会出现假阳性的情况^[22,23]。本次研究采取代谢组学研究方法,共筛选出多个潜在生物标志物。代谢组学通过探究潜在的代谢途径来发现疾病潜在的生物标志物来发现疾病的发病机制。代谢组学能用其阶段性特异和损伤来检测生物标志物,在临床上能够提高 CKD 的诊断。代谢组学是继其他组学后出现的又一新兴“组学”,当生物体受到干扰或刺激后,其体内的代谢物质随生物体内遗传变异、环境变化及各种物质的影响特征的学科,是生物体代谢途径的一种新研究方式,已经成为系统生物学研究的重要组成部分^[24]。代谢组学与其他组学相比具有很多优势:(1)可以降低分析过程中的复杂性,因为其代谢物的数目比基因和蛋白质要少;(2)比其他组学分析快速且价廉,因为代谢组学可以对代谢

物的高通量进行分析;(3)代谢组学技术平台组成多样化,核磁共振技术(NMR)和质谱(MS)及其联用技术组成,对于研究其不同的对象可以有很好的实用性。其中代谢组学中的 NMR 用于研究已比较成熟^[25]。只要生物体内的代谢化合物含有氢都可以被检测出来,亲优势体现在不会对样品造成破坏且分析速度快、选择性能好、处理样品方式简单,但是也具有一定的局限性。气质联用技术(GC-MS)在分析代谢产物时也有很大的局限性,其分析的代谢产物不能是大分子物质、热不稳定性物质及难挥发性物质,而且其研究样品必须是气化样品。但是其优势也很明显,例如:重复性好,灵敏度高。但目前形势下,因为其不能全面的对代谢化合物进行分析,而代谢组学又要求分析生物体系中所有的代谢产物,所以联用技术可以很好的弥补这一局限性,越来越受到人们的关注,而且在慢性肾病诊断中取得了良好的效果,值得在临床上大力推广与应用。

参考文献(References)

- [1] 任向楠,梁琼麟.基于质谱分析的代谢组学研究进展[J].分析测试学报,2017,36(2):161-169
- [2] 任佳慧,彭艾.慢性肾脏病心血管损伤的临床代谢组学研究进展[J].上海医学,2016,39(11):691-695
- [3] 邱芳晖,张洪柱.刺血疗法治疗急性痛风性关节炎的效果及对血清代谢产物的影响[J].中国医药导报,2018,15(12):135-139
- [4] YANG YI, WANG S, BAO Y R, et al. Anti-ulcer effect and potential mechanism of licoflavone by regulating inflammation mediators and amino acid metabolism [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 199 (1): 175-182
- [5] ZHOU Q, LIN Y, LIN Y, et al. In situ amplified electrochemical aptasensing for sensitive detection of adenosine triphosphate by coupling target-induced hybridization chain reaction with the assembly of silver nanotags[J]. Talanta, 2016, 146: 23-28
- [6] 崔红琴,武嫣斐,方敬爱,等.慢性肾脏病患者蛋白质能量消耗早期筛查及评估方式的研究进展[J].中国血液净化,2022,(006):021
- [7] 孙雯,肖欢,胡宗宁,等.生化指标在海南地区慢性肾脏病男女性早期肾损害的敏感性分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2022,23(7):3
- [8] 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):12
- [9] REZAEI R, WU Z, HOU Y, et al. Amino acids and mammary gland development: nutritional implications for milk production and neonatal growth[J]. J Anim Sci Biotechnol, 2016, 7(4): 437-458
- [10] Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup [J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(4): 241-257
- [11] KDIGO. 2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [J]. Kidney International, 2013, Supplement(3): 136-150
- [12] Sawhney S, Mitchell M, Marks A, et al. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review [J]. BMJ Open, 2015, 5 (1): e006497
- [13] Takaori K, Nakamura J, Yamamoto S, et al. Severity and Frequency of Proximal Tubule Injury Determines Renal Prognosis [J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(8): 2393-2406

(下转第 3375 页)

- (6): 34-39
- [13] 曾小丹, 李常虹, 张春雨. 电刺激生物反馈对产后盆底功能障碍患者盆底肌力、盆底肌电位及 MMP-2、TIMP-2、TGF- β 1 水平的影响[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(1): 88-95
- [14] Pinheiro F A, Filho C, Prudencio C B, et al. Pelvic floor muscle dysfunction at 3D transperineal ultrasound in maternal exposure to gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study during pregnancy[J]. Neurourol Urodyn, 2022, 41(5): 1127-1138
- [15] Salciccia S, Sciarra A, Moriconi M, et al. How to Predict Outcomes from a Biofeedback and Pelvic Floor Muscle Electric Stimulation Program in Patients with Urinary Incontinence after Radical Prostatectomy[J]. J Clin Med, 2022, 11(1): 127
- [16] Envelope S, Yk B, El C, et al. Postoperative complications and pelvic organ prolapse recurrence following combined pelvic organ prolapse and rectal prolapse surgery compared with pelvic organ prolapse only surgery[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 227(2): 317.e1-317.e12
- [17] Dubuisson J, Alec M. Transvaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery Meshless Anterior Repair for the Treatment of Pelvic Organ Prolapse [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2022, 29(6): 705-706
- [18] Kahn B, Varner R E, Murphy M, et al. Transvaginal Mesh Compared With Native Tissue Repair for Pelvic Organ Prolapse [J]. Obstet Gynecol, 2022, 139(6): 975-985
- [19] Deyoung T, Waller J A, Barake C, et al. First trimester three-dimensional ultrasound placental volumes in pregnancies with small for gestational age neonates [J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 226(1): S355
- [20] Ji Y, Cui J, Kong L, et al. Significance of three-dimensional ultrasound screening of fetal micrognathia [J]. JPRAS, 2022, 75(4): 1497-1520
- [21] Kim J W, Hwang G, Lee S J, et al. Three-dimensional acoustic metamaterial Luneburg lenses for broadband and wide-angle underwater ultrasound imaging[J]. Mech Syst Signal Pr, 2022, 179(5): 1093741-109374
- [22] 姚勇英, 王江珍, 方丽君. 初产妇产后轻中度盆腔器官脱垂患者的盆底三维超声诊断及随访分析 [J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(9): 1731-1734
- [23] Klein J, Stoddard M, Rardin C, et al. The Role of Pessaries in the Treatment of Women With Stress Urinary Incontinence: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2022, 28(6): E171-E178
- [24] Rustia G M, Baracy M G, Drouillard F J, et al. Failure Rate of Retropubic Midurethral Sling With and Without Concomitant Robotic Sacrocolpopexy[J]. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2022, 28(3): 177-180
- [25] Saucedo A M, Tuuli M G, Gregory T, et al. Intrapartum Risk Factors for Pelvic Organ Prolapse Postpartum [J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 226(1): S250-S251
- [26] Mckenzie C M, Crafton C L, Plair A, et al. Sacrospinous Ligament Fixation Using an Anchor Versus Suture-Capturing Device: A Prospective Cohort Study [J]. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2022, 28(3): 131-135
- [27] Griebing T L. Re: Comparison of Life Quality between Geriatric Patients Who Underwent Reconstructive Surgery and Obliterative Surgery for Pelvic Organ Prolapse[J]. J Urol, 2022, 207(2): 444-445
- [28] Doganay M, Tugrul D, Ersak B, et al. A blind spot: Manchester Fothergill operation for cervical elongation without uterine descensus [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2022, 271(5): 83-87
- [29] 彭彪, 高振华, 李天杰, 等. 阴道分娩次数 ≤ 3 次女性盆腔脏器脱垂量化分度的影响因素[J]. 现代泌尿外科杂志, 2022, 27(6): 464-469
- [30] 乔印玲, 杨向蓉, 杨晓梅, 等. 经阴道二维联合三维超声评估不同位置盆腔器官脱垂患者盆底结构的价值 [J]. 临床超声医学杂志, 2022, 24(9): 661-666

(上接第 3348 页)

- [14] Bosch JP. Renal reserve: a functional view of glomerular filtration rate[J]. Semin Nephrol, 1995, 15(5): 381-385
- [15] Hsu CY, Xie D, Waikar SS, et al. Urine biomarkers of tubular injury do not improve on the clinical model predicting chronic kidney disease progression[J]. Kidney Int, 2017, 91(1): 196-203
- [16] Almansour NA, Syed HF, Khayat NR, et al. Neural network and support vector machine for the prediction of chronic kidney disease: A comparative study [J]. Computers in Biology and Medicine, 2019, 109: 101-111
- [17] 黄娟, 朱晓雷, 李晓, 等. 血氧水平依赖磁共振成像评估早期慢性肾病肾缺血的研究[J]. 诊断学理论与实践, 2022, 21(3): 5
- [18] 顾春婷, 焦军东. 慢性肾脏病并发心血管疾病机制研究的进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2022, (003): 031
- [19] 李晖, 徐金升. 慢性肾脏病血管钙化机制的研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(2): 4
- [20] 陈晓娟, 马圆媛, 聂静, 等. 急性肾损伤向慢性肾脏病转化中肾小管上皮细胞损伤修复机制的研究进展 [J]. 首都医科大学学报, 2022, 43(5): 8
- [21] 陈鹏, 王小琴, 王岚, 等. 尿微量蛋白联合检测对慢性肾病早期肾损伤诊断的临床应用价值[J]. 中国医药导报, 2019, 16(29): 6
- [22] 吴克娟, 罗国慧, 陈兰. 慢性肾脏病社区早期筛查管理的重要性[J]. 中国慢性病预防与控制, 2018, 178(08): 76-78
- [23] 张锋, 张江, 白云龙, 等. 基于液质联用技术的卵巢静止奶牛血浆代谢轮廓分析[J]. 中国兽医学报, 2020, 40(5): 6
- [24] 杨秀娟, 杨志军, 李硕, 等. 基于超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱联用技术的血瘀模型大鼠血浆代谢组学分析 [J]. 色谱, 2019, (001): 037
- [25] 李吉, 厉伟兰, 牛一民, 等. 基于血浆代谢组学评价不同神经保护剂联用方案对缺血性脑卒中生物标志物的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(14): 8