

· 论著 ·

血尿酸/肌酐比值与早期糖尿病肾脏病进展的关系

蒋俊兰 刘尚全

安徽医科大学第三附属医院, 合肥市第一人民医院内分泌科 230000

通信作者: 刘尚全, Email: 52100325@qq.com

【摘要】 目的 探讨尿酸/肌酐比值(UA/Cr)与早期糖尿病肾脏病患者肾功能进展的关系。**方法** 收集 251 例 2 型糖尿病(T2DM)患者的临床资料, 计算 UA/Cr 值, 并按三分位数法分为低 UA/Cr 组、中 UA/Cr 组、高 UA/Cr 组 3 组, 评估 UA/Cr 水平对早期糖尿病肾脏病(DKD)患者肾功能进展的预测作用, 肾功能快速进展为估算的肾小球滤过率持续下降超过每年 $5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。**结果** 随着 UA/Cr 组份的增加, 年平均肾小球滤过率下降速度(eGFR/Y)及肾功能快速进展的发生率逐渐增高($P < 0.001$); 多重线性回归分析发现, UA/Cr 与早期 DKD 患者的 eGFR/Y 独立正相关($B = 1.448$, $P = 0.010$); 二元 logistic 回归分析发现, UA/Cr 是 DKD 快速进展的危险因素($OR = 5.553$, $P = 0.035$); 受试者工作特征曲线分析发现 UA/Cr 是预测 DKD 快速进展较好的指标。**结论** UA/Cr 是早期 DKD 患者 eGFR/Y 增加的危险因素, 并且对于预测 DKD 快速进展具有重要的价值。

【关键词】 2 型糖尿病; 尿酸/肌酐比值; 糖尿病肾脏病; 糖尿病慢性并发症

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20201024-10029

Relationship between serum uric acid to creatinine ratio and progression of early diabetic kidney disease Jiang Junlan, Liu Shangquan. Department of Endocrinology, Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei First People's Hospital, Hefei 230000, China

Corresponding author: Liu Shangquan, Email: 52100325@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum uric acid to serum creatinine ratio (UA/Cr) and progression of renal function in patients with early diabetic kidney disease (DKD). **Methods** The clinical data of 251 patients with T2DM were collected, and UA/Cr values were calculated. According to the trisection method, they were divided into three groups: low UA/Cr group, medium UA/Cr group and high UA/Cr group. The predictive value of UA/Cr level on renal function progress of patients with early diabetic nephropathy (DKD) were evaluated. The rapid progress of renal function was defined as eGFR decreased continuously by more than $5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ per annum. **Results** With the increase of UA/Cr component, the value of annual mean estimated glomerular filtration rate decline rate (eGFR/Y) and the incidence of rapid progress of renal function gradually increased ($P < 0.001$). Multivariate linear regression analysis showed that UA/Cr was positively correlated with eGFR/Y of early DKD patients ($B = 1.448$, $P = 0.010$). Binary logistic regression analysis showed that UA/Cr was a risk factor for rapid development of DKD ($OR = 5.553$, $P = 0.035$). ROC curve showed that UA/Cr was a good index to predict the progress of DKD. **Conclusion** UA/Cr is a risk factor for eGFR/Y increase in patients with early DKD, and it has important value for predicting the rapid progress of DKD.

【Keywords】 Type 2 diabetes mellitus; Serum uric acid to creatinine ratio; Diabetic kidney disease; Diabetes chronic complications

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20201024-10029

糖尿病患病人数增长迅速, 最新的研究报告称, 我国糖尿病患病人数约为 1.164 亿人^[1]。糖尿病肾

脏病(DKD)是糖尿病所导致的慢性肾脏病(CKD), 是糖尿病主要的微血管并发症之一, 我国 10% ~

40% 的糖尿病患者合并 DKD^[2], 目前 DKD 已经成为导致终末期肾脏病 (ESRD) 的首要原因^[3]。

由于尿酸在肾脏中的代谢过程复杂, 因而在肾脏功能进展的过程中, 血尿酸和血肌酐的变化趋势并不一致, 在糖尿病人群中, 考虑到肾功能对尿酸 (UA) 水平的影响是合理的。肾功能标准化的尿酸, 即尿酸/肌酐 (UA/Cr) 可能更具有优势, 并为理解尿酸与肾脏疾病之间的关系提供新的信息。因此, 本研究采用回顾性队列的研究方法来探讨 UA/Cr 在早期 DKD 进展中的作用。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象 选择 2016 年 1 月至 2020 年 2 月于合肥市滨湖医院内分泌科住院治疗的 T2DM 早期肾脏病患者。纳入标准: (1) 年龄不小于 18 岁。(2) 符合 1999 年世界卫生组织 (WHO) 制定的糖尿病诊断标准。(3) 存在持续性微量白蛋白尿, 即 $30 \text{ mg/g} \leq \text{尿白蛋白/肌酐 (UACR)} < 300 \text{ mg/g}$ 。(4) 所有患者在研究随访的 4 年内至少住院 2 次, 且第 1 次与最后 1 次住院时间间隔不小于 9 个月。排除标准: (1) 除 T2DM 外其他类型的糖尿病, 合并糖尿病急性并发症。(2) 近 3 个月内有泌尿道感染、尿路结石、痛风发作, 原发性肾脏疾病、尿酸性肾病及其他明确原因引起的急慢性肾脏病患者。(3) 合并恶性肿瘤、肝肾功能障碍、凝血功能异常、心脑血管疾病急性期的患者。(4) 入院前 3 个月内服用影响血 UA 水平及肾毒性的药物患者。(5) 精神状态异常者。根据基线 UA/Cr 水平, 按三分位数法分为 3 组: 低 UA/Cr 组 (1.486 ~ 3.746)、中 UA/Cr 组 (3.746 ~ 4.839)、高 UA/Cr 组 (4.849 ~ 9.773)。将首次住院的时间视为研究起点, 随后每次住院均视为随访, 最后 1 次住院时间作为研究的终点。最终筛选出 251 例研究者, 男性 147 例, 女性 104 例。

1.2 研究资料 (1) 一般临床资料: 包括性别、年龄、糖尿病病程、吸烟史、饮酒史、高血压病史, 血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂 (ACEI/ARB) 类及他汀类药物用药史。(2) 体格检查资料: 包括收缩压、舒张压、身高、体重, 并计算体重指数 (BMI)。(3) 实验室检验数据: 包括糖化血红蛋白 A1c (HbA1c)、空腹 C 肽 (FCP)、血肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN)、尿酸 (UA)、胱抑素 C (CysC)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)、低

密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C)、甘油三酯 (TG)、UACR, 并计算预估肾小球滤过率 (eGFR), eGFR 的计算使用 CKD-EPI 公式^[4]。

1.3 年平均肾小球滤过率下降速度 (eGFR/Y) 与年平均 UACR 增长速度 (UACR/Y) 的计算
$$\text{eGFR/Y} = (\text{基线 eGFR} - \text{终点 eGFR}) / \text{随访年限}$$
, 单位为 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。
$$\text{UACR/Y} = (\text{终点 UACR} - \text{基线 UACR}) / \text{随访年限}$$
, 单位为 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Y}^{-1}$ 。根据 2012 年 KDIGO 指南^[5], 肾功能快速进展 (DKD 快速进展) 定义为 eGFR 持续下降超过每年 $5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 26.0 软件, 计量资料正态分布时, 以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间比较采用方差分析; 计量资料偏态分布时, 以中位数和四分位数间距 $M (P_{25}, P_{75})$ 描述, 组间比较采用非参数检验 (Kruskal-Wallis 检验); 计数资料以例数百分数 ($n, \%$) 表示, 采用卡方检验; 采用多重线性回归分析评估 eGFR/Y 与 UA/Cr 及其他因素的关系; 采用二元 logistic 回归分析评估肾脏病变快速进展的危险因素; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估 UA/Cr 及其他指标对肾脏病变快速进展的预测作用。 $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者基线临床资料比较 3 组之间基线资料比较后发现, 3 组患者的基线性别、病程、吸烟饮酒史、SBP、DBP、HbA1c、FCP、UACR、TC、LDL-C、ACEI/ARB 类药物及他汀类药物使用率, 以及高血压患病率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。从低 UA/Cr 组到高 UA/Cr 组, 随着 UA/Cr 组分的增加, eGFR、UA、eGFR/Y 及肾功能快速进展的发生率逐渐增高, Cr 逐渐降低, CKD1 期患者占比逐渐增加, CKD2 期、CKD3a 期占比减少 (P 均 < 0.001); 高 UA/Cr 组的年龄、CysC 低于低 UA/Cr 组; 中、高 UA/Cr 组患者的 BMI、BUN 高于低 UA/Cr 组; 高 UA/Cr 组的 TG、UACR/Y 均高于低、中 UA/Cr 组, 见表 1。

2.2 eGFR/Y 与 UA/Cr 等指标的多重线性回归分析 以 eGFR/Y 为因变量, 以性别、年龄、糖尿病病程、吸烟史、饮酒史、BMI、SBP、DBP、HbA1c、FCP、UA/Cr、UA、eGFR、ACR、Cr、BUN、CysC 为自变量, 行多元线性回归分析, 结果显示 UA/Cr、UACR、HbA1c 与 eGFR/Y 独立正相关, 见表 2。

表 1 3 组患者临床资料的比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%), M(P25, P75)]$

组别	例数	性别(男)(n, %)	病程(年)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)
低 UA/Cr 组	84	54(64.3)	10.85 ± 5.90	61.33 ± 13.83	23.29 ± 3.31
中 UA/Cr 组	84	45(53.6)	9.07 ± 6.51	59.43 ± 11.40	24.35 ± 2.69 ^a
高 UA/Cr 组	83	48(57.8)	8.80 ± 5.62	56.33 ± 13.17 ^a	25.37 ± 4.03 ^a
<i>P</i>		0.365	0.059	0.041	<0.001
组别	吸烟史(n, %)	饮酒史(n, %)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	糖化血红蛋白(%)
低 UA/Cr 组	36(42.9)	21(25)	135.26 ± 19.98	82.20 ± 11.61	9.20 ± 1.80
中 UA/Cr 组	31(36.9)	18(21.4)	133.13 ± 20.55	80.75 ± 13.46	8.91 ± 1.69
高 UA/Cr 组	32(38.6)	21(25.3)	137.41 ± 16.95	82.31 ± 11.83	9.09 ± 1.80
<i>P</i>	0.718	0.808	0.357	0.658	0.581
组别	空腹 C 肽 (nmol/L)	肾小球滤过率 (ml · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²)	尿白蛋白/肌酐 (mg/g)	尿酸 (μmol/L)	
低 UA/Cr 组	0.66(0.36, 0.87)	80.33 ± 23.53	93.55(39.28, 182.10)	261.85 ± 89.17	
中 UA/Cr 组	0.69(0.45, 1.04)	90.85 ± 18.75 ^a	81.10(47.98, 198.35)	300.96 ± 81.91 ^a	
高 UA/Cr 组	0.76(0.50, 1.12)	104.30 ± 18.89 ^{ab}	69.10(42.30, 171.80)	344.82 ± 73.79 ^{ab}	
<i>P</i>	0.087	<0.001	0.471	<0.001	
组别	肌酐(μmol/L)	尿素氮(mmol/L)	胱抑素 C(mg/L)	甘油三酯(mmol/L)	
低 UA/Cr 组	84.94 ± 23.73	6.02(4.50, 7.67)	0.90(0.70, 1.12)	1.48(1.04, 2.61)	
中 UA/Cr 组	70.80 ± 18.31 ^a	5.27(4.56, 6.60) ^a	0.91(0.77, 1.05) ^a	1.55(1.03, 2.73)	
高 UA/Cr 组	58.43 ± 22.18 ^{ab}	5.11(4.97, 6.49) ^a	1.00(0.90, 1.15) ^a	2.10(1.20, 3.95) ^{ab}	
<i>P</i>	<0.001	0.019	0.004	0.01	
组别	总胆固醇(mmol/L)	低密度脂蛋白-胆固醇(mmol/L)	高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	CKD1 期(n, %)	
低 UA/Cr 组	4.56 ± 1.38	2.51 ± 1.08	1.04(0.89, 1.29)	29(34.5)	
中 UA/Cr 组	4.75 ± 1.15	2.71 ± 0.89	1.04(0.89, 1.36)	50(59.5) ^a	
高 UA/Cr 组	4.93 ± 1.45	2.64 ± 1.03	0.93(0.80, 1.15) ^{ab}	69(83.1) ^{ab}	
<i>P</i>	0.2	0.398	0.007	<0.001	
组别	CKD2 期(n, %)	CKD3a 期(n, %)	ACEI/ARB 类(n, %)	他汀类(n, %)	高血压病(n, %)
低 UA/Cr 组	36(42.9)	19(22.6)	26(31)	58(69)	53(63.1)
中 UA/Cr 组	27(32.1)	7(8.3) ^a	36(42.9)	47(56)	49(58.3)
高 UA/Cr 组	14(16.9) ^a	0(0) ^{ab}	33(39.8)	49(59)	44(53)
<i>P</i>	0.001	<0.001	0.256	0.19	0.418
组别	年 eGFR 下降率 (ml · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²)	年 UACR 变化率 [(mg/g)/Y]	快速进展例数 (n, %)		
低 UA/Cr 组	3.58 ± 2.97	27.63(4.77, 48.62)	28(33.3)		
中 UA/Cr 组	5.47 ± 3.67 ^a	44.61(3.59, 56.97)	44(52.4) ^a		
高 UA/Cr 组	8.67 ± 5.26 ^{ab}	65.52(28.78, 80.08) ^{ab}	66(79.5) ^{ab}		
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001		

注: BMI: 体重指数; CKD: 慢性肾脏病; eGFR: 预估肾小球滤过率; UACR: 尿白蛋白/肌酐; UA/Cr: 尿酸/肌酐比值; ACEI/ARB: 血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂; 经方差分析、卡方检验或 K-W 检验后, 与低 UA/Cr 组相比, ^a*P* < 0.05; 与中 UA/Cr 组相比, ^b*P* < 0.05; 1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 eGFR/Y 的多元线性回归分析

变量	<i>B</i> 值	β 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
尿酸/肌酐	1.448	0.441	2.615	0.010
尿白蛋白/肌酐	0.012	0.203	3.387	0.001
糖化血红蛋白	0.339	0.124	2.238	0.026

注: eGFR/Y: 年肾小球滤过率变化率

UA/Cr 每升高 1 μmol/mmol, 发生肾功能快速进展的风险增加 4.553 倍 (*OR* = 5.553, *P* = 0.035), 见表 3。

表 3 肾功能快速进展的二元 logistic 回归分析

变量	β 值	SE 值	Wald 值	OR(95% CI)	<i>P</i> 值
尿酸/肌酐	1.714	0.813	4.451	5.553(1.129 ~ 27.302)	0.035
胱抑素 C	1.300	0.646	4.046	3.669(1.034 ~ 13.020)	0.044

2.3 肾功能快速进展危险因素的多元 logistic 回归分析 以发生肾功能快速进展与否为因变量, 以性别、年龄、糖尿病病程、吸烟史、饮酒史、BMI、SBP、DBP、HbA1c、FCP、UA/Cr、UA、eGFR、ACR、Cr、BUN、CysC 为自变量, 行二元 logistic 回归分析, 结果显示 UA/Cr、CysC 是肾功能发生快速进展的危险因素,

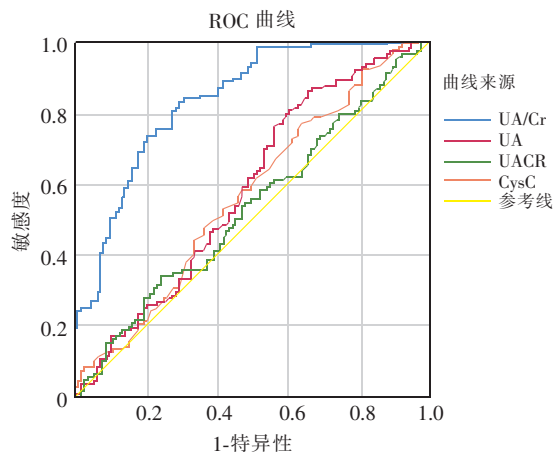
2.4 ROC 曲线分析多个指标对肾功能快速进展的预测 ROC 曲线分析后, UA/Cr、UA、UACR、Cr、CysC 的曲线下面积 (AUC) 分别是 0.834、0.584、0.530、0.260、0.567。约登指数 = 灵敏度 + 特异度, 具体结果见表 4、图 1。由图表可见, UA/Cr 对应的 AUC 最大, 预测肾功能快速进展的灵敏度为 0.830,

特异度为 0.708, 综合而言, 其预测价值明显高于 UA、UACR、Cr、CysC。

表 4 肾功能快速进展的 ROC 曲线预测

指标	AUC	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
UA/Cr	0.834	4.23	0.830	0.708	0.538
UA	0.584	265.15	0.795	0.407	0.202
UACR	0.530	150.2	0.339	0.761	0.200
CysC	0.567	0.825	0.768	0.363	0.131

注: UA/Cr: 尿酸/肌酐; UA: 尿酸; UACR: 尿白蛋白/肌酐; CysC: 胱抑素 C; AUC: 曲线下面积; ROC: 受试者工作特征



注: UA/Cr: 尿酸/肌酐; UA: 尿酸; UACR: 尿白蛋白/肌酐; CysC: 胱抑素 C; ROC: 受试者工作特征

图 1 肾功能快速进展的 ROC 曲线预测

3 讨论

我国 DKD 患者的数量增长迅速^[6], DKD 的早期临床症状不甚明显, 如果一旦出现大量蛋白尿, 进展至 ESRD 的速度约为其他肾脏病变的 14 倍^[7]。早期诊断 DKD, 并及时干预与 DKD 进展相关的危险因素, 可以使患者进展为 ESRD 的风险减少 80%^[8]。

既往的研究多发现, 血清 UA 水平与 T2DM 患者的肾脏病变显著相关, 可作为早期诊断指标及预后监测的指标^[9]。Yan 等^[10]的研究结果显示, 高 UA 血症 DKD 患者的患病率明显高于非 DKD 糖尿病患者, 并且随着 UA 水平的增加而增加。既往基础研究表明, UA 可通过多种机制诱导肾损伤, 包括内皮功能障碍、氧化应激、炎症反应、肾素-血管紧张素系统的激活和肾小球前小动脉的损伤等^[11-12]。但也有学者研究后发现, UA 与 DKD 进展之间不存在关联^[13]。张鹏燕等^[14]的研究发现, UA 水平与糖尿病神经病变的发生相关, 但与糖尿病视网膜病变、糖尿病周围血管病、DKD 的关系有待更进一步的研究。

由于 UA 在肾脏中的代谢过程复杂, 因而在肾脏功能进展的过程中, UA 和 Cr 的变化趋势并不一

致^[15]。并且, 由于肾功能不全也是肾脏疾病的独立强预测因子^[16], 肾脏病变的进展和 UA 增加常继发于肾功能不全, eGFR 较低的人群更有可能有较高的 UA 水平和较高的肾脏疾病进展的风险。因此, 肾功能不全是研究基线 UA 和 DKD 之间关系的主要混杂因素, 故使用肾功能标准化即血肌酐校正后的 UA 指标, 即 UA/Cr, 可能更为合理。在一项中国 2 型糖尿病患者的队列研究中, 结果发现 UA 不是发生 CKD 的独立危险因素 ($P=0.055$), 而 UA/Cr 与发生 CKD 显著相关, 说明 UA/Cr 在预测 DKD 发病率方面优于 UA^[17]。另一项来自日本的研究显示, UA/Cr 能够预测 T2DM 患者发生 CKD 事件^[18]。Chunlei 等^[19]研究发现, 在调整了年龄、性别和其他潜在混杂因素的影响后, UA/Cr 是 DKD 进展的独立危险因素 ($OR=1.3, P=0.001$)。在本研究也得到了与上述相似的结论, UA/Cr 可以预测 DKD 的进展, 且优于 UA、CysC、Cr、UACR 等。这些结果均提示, UA/Cr 可能更精确地反映内源性 UA 水平, 并与代谢紊乱有更密切的关系。这些数据为肾功能正常化 UA 的临床应用提供了新的证据。

UA/Cr 在 DKD 防治中的地位仍然引起了广泛的重视。矫正了肾功能影响的 UA/Cr 可能成为一个新颖、敏感而且重要的指标或预测因子; 并且 UA、Cr 均为常规生化项目, 在门诊及基层医院更为实用, 具有广阔的应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.01.004.
- [3] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in Chronic Kidney Disease in China [J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905-906. DOI: 10.1056/NEJMc1602469.
- [4] 徐佩, 魏雪菲, 李茜, 等. 不同肾小球滤过率估算公式对估算慢性肾脏病患者肾小球滤过率的差异比较 [J]. 现代医学, 2018, 46(9): 978-983. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2018.09.002.
- [5] Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease' [J]. Kidney Int, 2013, 84(3): 622-623. DOI: 10.1038/ki.2013.243.

(下转第 31 页)

- [14] Weinstock A, Brown EJ, Garabedian ML, et al. Single-Cell RNA Sequencing of Visceral Adipose Tissue Leukocytes Reveals that Caloric Restriction Following Obesity Promotes the Accumulation of a Distinct Macrophage Population with Features of Phagocytic Cells [J]. *Immunometabolism*, 2019, 1: e190008. DOI: 10. 20900/immunometab20190008.
- [15] Song A, Dai W, Jang MJ, et al. Low-and high-thermogenic brown adipocyte subpopulations coexist in murine adipose tissue [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(1): 247-257. DOI: 10. 1172/JCI129167.
- [16] Rajbhandari P, Arneson D, Hart SK, et al. Single cell analysis reveals immune cell-adipocyte crosstalk regulating the transcription of thermogenic adipocytes [J]. *Elife*, 2019, 8: e49501. DOI: 10. 7554/eLife. 49501.
- [17] Hepler C, Shan B, Zhang Q, et al. Identification of functionally distinct fibro-inflammatory and adipogenic stromal subpopulations in visceral adipose tissue of adult mice [J]. *Elife*, 2018, 7: e39636. DOI: 10. 7554/eLife. 39636.
- [18] Vishvanath L, MacPherson KA, Hepler C, et al. Pdgfr β ⁺ mural preadipocytes contribute to adipocyte hyperplasia induced by high-fat-diet feeding and prolonged cold exposure in adult mice [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(2): 350-359. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2015. 10. 018.
- [19] Schwalie PC, Dong H, Zachara M, et al. A stromal cell population that inhibits adipogenesis in mammalian fat depots [J]. *Nature*, 2018, 559(7712): 103-108. DOI: 10. 1038/s41586-018-0226-8.
- [20] Gu W, Nowak WN, Xie Y, et al. Single-Cell RNA-Sequencing and Metabolomics Analyses Reveal the Contribution of Perivascular Adipose Tissue Stem Cells to Vascular Remodeling [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(10): 2049-2066. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 119. 312732.
- [21] Merrick D, Sakers A, Irgebay Z, et al. Identification of a mesenchymal progenitor cell hierarchy in adipose tissue [J]. *Science*, 2019, 364(6438): eaav2501. DOI: 10. 1126/science. aav2501.
- [22] Sharma M, Schlegel M, Brown EJ, et al. Netrin-1 alters adipose tissue macrophage fate and function in obesity [J]. *Immunometabolism*, 2019, 1(2): e190010. DOI: 10. 20900/immunometab20190010.
- [23] Macotela Y, Emanuelli B, Mori MA, et al. Intrinsic differences in adipocyte precursor cells from different white fat depots [J]. *Diabetes*, 2012, 61(7): 1691-1699. DOI: 10. 2337/db11-1753.
- [24] Patel RS, Carter G, El Bassit G, et al. Adipose-derived stem cells from lean and obese humans show depot specific differences in their stem cell markers, exosome contents and senescence; role of protein kinase C delta (PKC δ) in adipose stem cell niche [J]. *Stem Cell Investig*, 2016, 3: 2. DOI: 10. 3978/j. issn. 2306-9759. 2016. 01. 02.
- [25] Alvarez-Dominguez JR, Bai Z, Xu D, et al. De novo reconstruction of adipose tissue transcriptomes reveals long non-coding RNA regulators of brown adipocyte development [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(5): 764-776. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2015. 04. 003.

(收稿日期: 2020-11-09)

(上接第 20 页)

- [6] 范美娟, 邓美玉, 徐会, 等. 2 型糖尿病患者高尿酸血症流行状况与相关因素研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(12): 1013-1016. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2018. 12. 010.
- [7] Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014 [J]. *JAMA*, 2016, 316(6): 602-610. DOI: 10. 1001/jama. 2016. 10924.
- [8] Meyers JL, Candrilli SD, Kovacs B. Type 2 diabetes mellitus and renal impairment in a large outpatient electronic medical records database: rates of diagnosis and antihyperglycemic medication dose adjustment [J]. *Postgrad Med*, 2011, 123(3): 133-143. DOI: 10. 3810/pgm. 2011. 05. 2291.
- [9] Latif H, Iqbal A, Rathore R, et al. Correlation between serum uric acid level and microalbuminuria in type-2 diabetic nephropathy [J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 33(6): 1371-1375. DOI: 10. 12669/pjms. 336. 13224.
- [10] Yan D, Tu Y, Jiang F, et al. Uric Acid is independently associated with diabetic kidney disease: a cross-sectional study in a Chinese population [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129797. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0129797.
- [11] Nakagawa T, Tanabe K, Croker BP, et al. Endothelial dysfunction as a potential contributor in diabetic nephropathy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(1): 36-44. DOI: 10. 1038/nrneph. 2010. 152.
- [12] 周宇, 柯甦捷, 刘礼斌. 血尿酸与糖尿病肾病 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2016, 36(3): 202-205. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2016. 03. 15.
- [13] Sturm G, Kollerits B, Neyer U, et al. Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study [J]. *Exp Gerontol*, 2008, 43(4): 347-352. DOI: 10. 1016/j. exger. 2008. 01. 006.
- [14] 张鹏燕, 李珊, 张丽侠, 等. 血尿酸水平与 2 型糖尿病慢性并发症的关系研究 [J]. *河南医学研究*, 2018, 27(15): 2705-2708. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-437X. 2018. 15. 006.
- [15] 陈霞, 谷雪梅, 方明. 血清尿酸/肌酐比值对 2 型糖尿病早期肾损伤的预测价值 [J]. *全科医学临床与教育*, 2018, 16(3): 320-322. DOI: 10. 13558/j. cnki. issn1672-3686. 2018. 03. 024.
- [16] Yang XL, So WY, Kong AP, et al. End-stage renal disease risk equations for Hong Kong Chinese patients with type 2 diabetes: Hong Kong Diabetes Registry [J]. *Diabetologia*, 2006, 49(10): 2299-2308. DOI: 10. 1007/s00125-006-0376-3.
- [17] Gu L, Huang L, Wu H, et al. Serum uric acid to creatinine ratio: A predictor of incident chronic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients with preserved kidney function [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2017, 14(3): 221-225. DOI: 10. 1177/1479164116680318.
- [18] Kawamoto R, Ninomiya D, Kikuchi A, et al. Serum uric acid to creatinine ratio is a useful predictor of renal dysfunction among diabetic persons [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(3): 1851-1856. DOI: 10. 1016/j. dsx. 2019. 04. 023.
- [19] Chunlei Y, Liubao G, Tao W, et al. The association between serum uric acid to creatinine ratio and renal disease progression in type 2 diabetic patients in Chinese communities [J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33(7): 473-476. DOI: 10. 1016/j. jdiacomp. 2018. 10. 013.

(收稿日期: 2020-10-24)