

糖尿病合并慢性肾脏病

· 论著 ·

肾脏免疫球蛋白沉积与糖尿病肾脏病的临床相关性研究

赵妍¹ 郭佳欣² 程健³ 祁伟⁴ 赵晶晶⁵

¹天津医科大学第二医院内分泌科,天津 300211; ²天津市胸科医院内分泌科,天津 300222; ³中国科学院天津工业生物技术研究所,天津 300308; ⁴天津医科大学第二医院感染性疾病科,天津 300211; ⁵天津医科大学第二医院肾内科,天津 300211

通信作者:赵晶晶,Email: zhaojing_j@126.com

【摘要】 目的 探讨肾脏免疫球蛋白沉积与糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease,DKD)的临床相关性。方法 将肾活检确诊为 DKD 的患者分为 4 组:(1)一阳(IgA+IgM-IgG-/IgA-IgM+IgG-/IgA-IgM-IgG+)。(2)二阳(IgA+IgM+IgG-/IgA+IgM-IgG+/IgA-IgM+IgG+)。(3)全阳(IgA+IgM+IgG+)。(4)全阴(IgA-IgM-IgG-)。收集患者的临床资料,分析肾脏免疫球蛋白沉积与 DKD 的临床相关性,通过 DKD 的肾脏终点事件评估其对肾脏预后的预测价值。结果 全阳组患者的尿蛋白定量明显高于其他 3 组;单因素 COX 回归分析示全阳组发生肾脏终点事件的风险更高,多因素 COX 回归分析示免疫球蛋白沉积对肾脏预后无统计学意义。结论 肾脏多种免疫球蛋白沉积增加了 DKD 尿蛋白的漏出,但与肾脏预后无明显相关性。

【关键词】 糖尿病肾脏病;肾脏沉积;免疫球蛋白;肾脏终点事件

基金项目:国家自然科学基金(82202578);天津市科技计划项目(23YDTPJC00990);天津市卫生健康委员会中医中西医结合科研课题(2021077);天津市教委科研计划项目(2023ZD003);天津医科大学第二医院临床医学研究项目(2020LC14)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20240124-01067

Study on the clinical associations between different types of renal immunoglobulin deposition and diabetic kidney disease Zhao Yan, Guo Jiaxin, Cheng Jian, Qi Wei, Zhao Jingjing. ¹Department of Endocrinology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; ²Department of Endocrinology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China; ³Tianjin Institute of Industrial Biotechnology, Chinese Academy of Sciences, Tianjin 300308, China; ⁴Department of Infectious Diseases, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; ⁵Department of Nephrology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Corresponding author: Zhao Jingjing, Email: zhaojing_j@126.com

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical associations between different types of renal immunoglobulin deposition and diabetic kidney disease (DKD). **Methods** The patients diagnosed as DKD who underwent renal puncture biopsy were divided into four groups, which were as follows: (1) One-positive (IgA+IgM-IgG-/IgA-IgM+IgG-/IgA-IgM-IgG+); (2) Two-positive (IgA+IgM+IgG-/IgA+IgM-IgG+/IgA-IgM+IgG+); (3) All-positive (IgA+IgM+IgG+); (4) All-negative (IgA-IgM-IgG-). Clinical data of patients were collected to analyze the clinical correlation between renal immunoglobulin deposition and DKD, and the value of renal endpoint events was assessed to predict renal prognosis in DKD patients. **Results** The urinary protein quantity of the all-positive group was higher than that of the other three groups. Univariate COX regression analysis showed that the risk of renal endpoint events was higher in all-positive groups, while multi-factor COX regression analysis showed that immunoglobulin deposition had no statistical significance to renal outcome. **Conclusion** Multiple immunoglobulin deposition in the kidney increased urinary

protein leakage in DKD patients, but there was no significant correlation with renal prognosis.

【Keywords】 Diabetic kidney disease; Renal deposition; Immunoglobulin; Renal endpoint event

Fund program: National Natural Science Foundation of China(82202578); Tianjin Science and Technology Plan Project (23YDTPJC00990); Scientific research project of integrated traditional Chinese and Western medicine of Tianjin Municipal Health Commission(2021077); Tianjin Education Commission Research Project (2023ZD003); The Second Hospital of Tianjin Medical University Clinical Medicine Research Project (2020LC14)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20240124-01067

糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病患者最常见的慢性并发症之一,目前已成为全球终末期肾病的第二位原因^[1]。DKD以持续蛋白尿和(或)肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)下降等为主要临床特点,病理学以肾小球基底膜增厚、K-W 结节形成等为主要特征^[2]。DKD的发病机制尚不完全明确^[3]。研究发现免疫应答可能在 DKD 的发生发展中发挥了重要的作用^[4]。

免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)是人体内介导体液免疫的重要分子,根据重链恒定区分为 5 类: IgA、IgM、IgG、IgD、IgE,其中前 3 种在人体内的含量最多^[5]。大量肾活检病理发现糖尿病患者的肾脏组织也存在大量的免疫球蛋白沉积,且沉积量越大,肾小球基底膜越厚,肾功能越差^[6]。

目前不同肾脏免疫球蛋白沉积与 DKD 的临床相关性鲜有研究。本文通过分析 DKD 的临床资料,以探讨不同肾脏免疫球蛋白沉积与 DKD 的临床和预后有无相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入 2019 年 10 月至 2022 年 6 月于天津医科大学第二医院肾内科行肾穿刺活检确诊为 DKD 的患者 93 例,纳入标准:(1)肾活检病理确诊为 DKD。(2)年龄 18~80 周岁。(3)使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)药物的时间超过 3 个月。(4)初始资料完整。排除标准:(1)肾活检病理确诊为 DKD 伴 C3 或 C1q 沉积者。(2)年龄 <18 或 >80 周岁。(3)哺乳期妇女或孕妇。(4)合并严重的心力衰竭、呼吸衰竭、感染、休克等。(5)依从性差、患有精神疾病。(6)初始资料不全者。依据肾脏病理免疫球蛋白沉积结果,将患者分为 4 组,分别为:(1)一阳(IgA+IgM-IgG-/IgA-IgM+IgG-/IgA-IgM-IgG+)。(2)二阳

(IgA+IgM+IgG-/IgA+IgM-IgG+/IgA-IgM+IgG+)。(3)全阳(IgA+IgM+IgG+)。(4)全阴(IgA-IgM-IgG-)。本研究经伦理委员会批准(KY2014K135),患者均签署知情同意书。

1.2 临床资料收集 收集患者初始临床资料包括年龄、性别、糖尿病病程、24 h 尿蛋白、血白蛋白、糖化血红蛋白、血肌酐、eGFR、血清免疫球蛋白(IgA、IgM、IgG)、ACEI/ARB 类药物使用情况、降糖药物使用情况。

1.3 病理资料收集 收集患者肾穿刺病理资料,病理分型依据目前公认的 DKD 病理标准^[9]: I 型:非特异性光镜变化,经电镜测得基底膜增厚; II a 型:系膜增生>25%,且系膜增生面积<毛细血管袢腔面积; II b 型:系膜增生>25%,且系膜增生面积>毛细血管袢腔面积; III 型:结节性硬化,至少存在一个明确的 K-W 结节; IV 型:肾小球硬化>50%。肾间质纤维化与肾小球萎缩(interstitial fibrosis and tubular atrophy, IFTA): 0~3 分。肾间质炎症、小动脉玻璃样变、动脉硬化: 0~2 分。同时计算肾小球硬化率。

1.4 随访终点 随访终点为发生肾脏终点事件。删失值包括失访(失访患者记录最后一次随访时间及检查结果)、死亡、因意外终止治疗。随访时间截止于 2023 年 1 月或发生肾脏终点事件。采用 2021 年 KDIGO 指南^[7]推荐的标准定义:肾脏终点事件:肌酐不可逆性升高,进入终末期肾病[eGFR≤15 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹]或接受维持性肾脏替代治疗。

1.5 统计学分析 所有数据均采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。对数值变量资料进行正态性分布和方差齐性检验;符合正态性分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多个组间比较运用单因素方差分析,多重比较运用 LSD-t 检验。符合非正态分布的计量资料采用中位数(四分位间距)表示,非正态分布的计量资料比较采用 Wilcoxon 秩和

检验; χ^2 检验用于率的比较。用频数和/或百分比描述定性资料,定性资料组间比较采用卡方检验或多样本秩和检验。COX 回归模型以是否发生肾功能恶化事件为因变量进行多因素分析。采用 Kaplan-Meier 方法描绘肾脏预后曲线,使用 Log-rank 检验分析 DKD 患者的肾功能预后差异。双侧检验 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同免疫球蛋白沉积组患者临床基线数据比较 本研究纳入 DKD 患者 93 例,其中男性 56 例 (60.20%),女性 37 例 (39.80%),年龄为 (55.13 ± 12.76) 岁。4 组间各基线特征比较,全阳组患者的尿蛋白定量明显高于其他 3 组 ($P < 0.05$),余实验室检查结果无统计学差异 ($P > 0.05$),如表 1 所示。

2.2 不同免疫球蛋白沉积组患者病理基线数据比较 93 例 DKD 中,病理分 II a、II b、III 及 IV 型例数

分别为 18 例 (19.40%)、17 例 (18.30%)、32 例 (34.40%) 及 26 例 (28.00%)。全阳组患者 IFTA 评分、血管病变、肾小球硬化率明显更严重 ($P < 0.05$),而在肾小球分期、肾间质炎症评分方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$),如表 2 所示。

2.3 随访及预后分析 对 93 例患者进行随访,4 组随访时间中位数分别为 2.35 (14.49) 个月、9.43 (22.37) 个月、16.25 (14.96) 个月、20.25 (15.93) 个月。随访期间,一阳组有 9 例 (18.75%),二阳组有 4 例 (20.00%),三阳组有 7 例 (70.00%),全阴组有 5 例 (33.30%) 发生肾脏终点事件。4 组 12、18、24 个月的累积肾脏生存率分别为 84.90%、62.70%、50.20%; 80.00%、80.00%、64.00%; 76.20%、38.10%、12.70%; 100.00%、88.90%、64.80%。通过比较发现,免疫球蛋白沉积与肾脏累积生存率差异有统计学意义 ($P = 0.030$),如图 1 所示。

表 1 DKD 患者基线临床资料比较 [($\bar{x} \pm s$), n (%), M (IQR)]

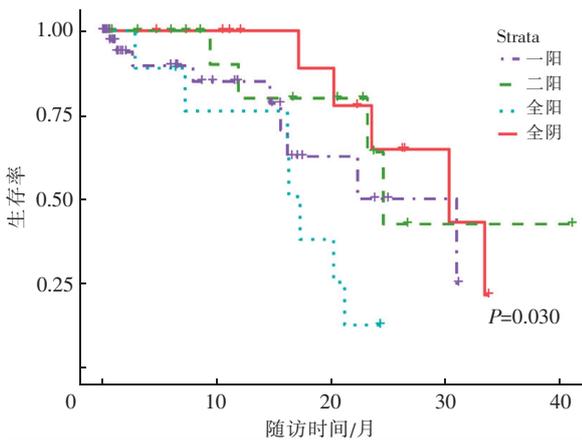
临床一般指标	IgA+ IgM- IgG- / IgA- IgM+ IgG- / IgA- IgM- IgG+ ($n=48$)	IgA+ IgM+ IgG- / IgA+ IgM- IgG+ / IgA- IgM+ IgG+ ($n=20$)	IgA+ IgM+ IgG+ ($n=10$)	IgA- IgM- IgG- ($n=15$)	P 值
男性 (%)	17 (35.40%)	8 (40.00%)	3 (30.00%)	9 (60.00%)	0.346
年龄 (岁)	57.65 ± 11.62	51.00 ± 11.21	49.90 ± 14.12	56.07 ± 15.89	0.125
糖尿病病程 (年)	7.50 (7.75)	8.50 (11.25)	6.00 (7.50)	10.00 (11.00)	0.860
尿蛋白 (g/24 h)	2.05 (4.00)	2.93 (8.00)	6.78 (1.00)	2.18 (4.00)	0.014
血清白蛋白 (g/L)	39.00 (10.00)	39.90 (9.00)	36.20 (3.00)	37.70 (6.00)	0.251
血清 IgA (mg/dl)	237.00 (169.00)	229.50 (89.00)	191.00 (104.00)	259.00 (128.00)	0.266
血清 IgM (mg/dl)	85.30 (56.00)	93.60 (83.00)	114.00 (129.00)	94.80 (39.00)	0.096
血清 IgG (mg/dl)	1 130.00 (564.00)	1 075.00 (527.00)	954.00 (354.00)	1 160.00 (300.00)	0.363
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	109.40 (84.10)	146.30 (115.37)	174.60 (45.02)	124.20 (78.00)	0.074
eGFR [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]	56.51 (42.73)	42.42 (46.45)	36.54 (12.51)	41.72 (77.87)	0.316
CKD 分期 (1/2/3 a/3 b/4/5)	9/12/8/12/5/2	3/3/3/6/5/0	1/0/1/6/2/0	4/0/3/3/5/0	0.374
ACEI/ARB (%)	24 (50.00%)	7 (35.00%)	2 (20.00%)	9 (60.00%)	0.167
降糖方案 (口服药/胰岛素)	29/19	12/8	6/4	7/8	0.799

注: eGFR: 估算的肾小球滤过率; DKD: 糖尿病肾病; CKD: 慢性肾脏病; ACEI/ARB: 血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂

表 2 DKD 患者病理基线资料 [M(IQR)]

病理指标	IgA+ IgM- IgG-/IgA- IgM+ IgG-/IgA- IgM- IgG+ (n=48)	IgA+ IgM+ IgG-/IgA+ IgM- IgG+/IgA- IgM+ IgG+ (n=20)	IgA+ IgM+ IgG+ (n=10)	IgA- IgM- IgG- (n=15)	$\chi^2/F/H/t$ 值	P 值
肾小球分期 (I/IIa/IIb/III/IV)	0/10/6/20/12	0/4/5/4/7	0/0/2/3/5	0/4/4/5/2	9.767	0.332
IFTA 评分 (0/1/2/3)	3/33/9/3	0/11/7/2	0/3/6/1	4/9/2/0	20.422	0.025
间质炎症 (0/1/2)	1/45/2	0/20/0	0/10/0	2/11/2	10.836	0.142
血管病变 (0/1/2)	5/33/10	1/7/12	2/0/8	2/11/2	25.412	<0.001
肾小球硬化率 (%)	34.85 (45.10)	45.85 (42.90)	73.00 (19.15)	33.30 (73.20)	8.978	0.030

注:IFTA:肾间质纤维化与肾小球萎缩;DKD:糖尿病肾病



注:DKD:糖尿病肾脏病

图 1 免疫球蛋白沉积 DKD 的肾功能预后曲线 (Log-rank; P=0.030)

2.4 肾脏预后的多因素分析 以免疫球蛋白沉积与肾脏累积生存率差异有统计学意义 ($P=0.030$) 作为自变量进行单因素 COX 回归分析,发现全阳组较全阴组发生肾脏终点事件的风险更高 (HR 4.676, 95% CI : 1.371 ~ 15.947, $P=0.014$),如表 3 所示。进一步纳入性别、血白蛋白、eGFR、IFTA 等协变量进行多因素 COX 回归分析,结果显示免疫球蛋白沉积对肾脏预后结局的影响无统计学意义 ($P>0.05$),如表 4 所示。

3 讨论

DKD 作为糖尿病慢性合并症最常见的原因之一,其发病机制尚不清楚,研究发现免疫应答可能是参与 DKD 发病的重要因素。免疫球蛋白是介导机体免疫反应的重要因子,糖尿病患者的肾脏亦发现大量的免疫球蛋白沉积^[8]。IgM 是人体初次免疫应答过程中最先产生的抗体。研究证实 IgM 沉积于肾脏,直接与肾脏损伤内皮细胞表达的抗原结合,

导致肾小球毛细血管内皮功能障碍,加快 DKD 的进展^[9]。IgG 是免疫应答的主要抗体。Ainsworth 等^[10]认为 IgG 参与 DKD 的机制可能是 IgG 沉积于肾脏后,引起肾小球滤过膜通透性改变,使血浆白蛋白和带负电荷的蛋白质滤过减少,引发基底膜两侧的电荷发生变化,最终导致肾小球基底膜结构的改变。Mise 等^[6]研究发现 DKD 患者肾脏组织中 IgG 沿肾小球基底膜线性分布,在校正其它肾脏损伤因素后,证实其肾脏沉积越多,肾功能损害风险越大。IgA 是人体合成最多的免疫球蛋白。Forshaw 等^[11]发现 IgA 肾病会加重 DKD 患者的肾功能损害,IgA 肾病合并 DKD 并不少见,糖尿病肾小球结构和功能的改变亦为免疫球蛋白的沉积提供了有利条件。

本研究通过对经肾穿刺活检病理明确诊断为 DKD 且伴有不同免疫球蛋白沉积的 93 例患者的临床资料及病理资料进行统计分析发现,不同免疫球蛋白沉积对于患者的 24 h 尿蛋白定量有统计学差异,余实验室检查结果无统计学意义,这与前面的研究结论相似。病理结果及评分方面,肾小球分期、肾间质炎症方面无统计学意义,但血管病变、IFTA 评分方面以及肾小球硬化率方面有差异。既往有研究证明 DKD 患者病理分型越高、IFTA 评分越高、且合并小动脉透明变性和动脉硬化提示肾脏预后越差^[12]。但仍有研究表明,处于晚期 DKD 的肾功能衰竭可依赖于肾小球病变,还可依赖于肾小管间质病变等因素^[13]。以上研究结果与本文研究结果相似。亦有实验证实糖尿病小鼠体内 IgG 在肾小球基底膜的沉积量是非糖尿病小鼠的 5 倍,且 IgG

表 3 免疫球蛋白沉积 DKD 患者影响肾功能预后的单因素分析

变量	分组	HR 值	HR (95% CI)	P 值
病理类型	全阴 ^a			
	一阳 ^b	2.104	0.673~6.575	0.201
	二阳 ^b	1.054	0.281~3.959	0.938
	全阳 ^b	4.676	1.371~15.947	0.014
年龄		0.994	0.963~1.027	0.717
性别	男 ^a			
	女 ^b	0.305	0.121~0.766	0.015
糖尿病病程		1.038	0.981~1.098	0.200
口服药/胰岛素		1.822	0.783~4.239	0.164
ACEI/ARB	否 ^a			
	是 ^b	0.710	0.304~1.659	0.429
白蛋白		0.950	0.897~1.005	0.076
24 h 尿蛋白		1.047	0.988~1.110	0.121
eGFR		0.986	0.970~1.003	0.097
糖化血红蛋白		1.068	0.817~1.398	0.630
IgA		0.994	0.986~1.002	0.149
IgM		0.999	0.989~1.009	0.883
IgG		0.999	0.998~1.001	0.411
C3		0.994	0.962~1.027	0.718
C4		0.970	0.897~1.049	0.449
肌酐		1.013	1.006~1.019	<0.001
肾小球分期		1.188	0.818~1.726	0.366
IFTA 评分		2.447	1.275~4.699	0.007
间质炎症		2.188	0.754~6.350	0.150
血管病变		1.462	0.792~2.701	0.225
肾小球硬化		1.005	0.992~1.019	0.460

注:DKD:糖尿病肾病;ACEI/ARB:血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂;eGFR:估算的肾小球滤过率;C3:补体 C3;C4:补体 C4;IFTA:肾间质纤维化与肾小球萎缩;^a:对照组

表 4 免疫球蛋白沉积 DKD 患者影响肾功能预后的多因素分析

变量	分组	HR 值	HR(95% CI)	P 值
病理类型	全阴 ^a			
	一阳 ^b	1.407	0.351~5.642	0.623
	二阳 ^b	0.426	0.083~2.190	0.307
	全阳 ^b	2.666	0.638~11.142	0.179
性别	男 ^a			
	女 ^b	0.427	0.132~1.380	0.155
白蛋白		0.964	0.877~1.059	0.444
eGFR		1.010	0.982~1.039	0.492
IFTA 评分		1.077	0.536~2.164	0.836
肌酐		1.014	1.003~1.025	0.010

注:DKD:糖尿病肾病;eGFR:估算的肾小球滤过率;IFTA:肾间质纤维化与肾小球萎缩;^a:对照组

沉积于基底膜导致肾脏预后更差^[6]。Tang 等^[9]对 DKD 进行回顾性分析发现 IgM 阳性者占 41.86%，证实 IgM 肾小球沉积是 DKD 预后不良的独立危险因素。与上述研究结果相似，本研究发现 IgA、IgG、IgM 的肾脏沉积者，沉积种类越多，发生肾脏终点事件的风险越大，但与 DKD 的预后无明显统计学意义。不过本研究亦存在一定的局限性。本研究的样本量较少，随访患者例数亦少，4 组患者的随访时间差异较大，随访时间较短，这也可能是造成阴性结果的潜在原因之一。

4 结论

综上所述，本研究从不同层面分析了肾脏免疫球蛋白沉积与 DKD 之间的关系，发现免疫球蛋白沉积种类越多，DKD 患者尿蛋白漏出越多，但与 DKD 患者肾脏预后无显著相关性。由于本研究样本量较少，后期仍需要进行多中心的大量样本来进行研究和深入探讨，以期临床 DKD 患者的病情发展和预后评估提供更多的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Gupta S, Dominguez M, Golestan L. Diabetic kidney disease: an update[J]. *Med Clin North Am*, 2023, 107(4): 689-705. DOI: 10.1016/j.mcna.2023.03.004.
- [2] Najafian B, Alpers CE, Fogo AB. Pathology of human diabetic nephropathy[J]. *Contrib Nephrol*, 2011, 170: 36-47. DOI: 10.1159/000324942.
- [3] Rizvi S, Raza ST, Mahdi F. Association of genetic variants with diabetic nephropathy[J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(6): 809-816. DOI: 10.4239/wjcd.v5.i6.809.
- [4] 刘晓雯. 炎症指标与免疫学指标诊断糖尿病肾病及判断预后的临床价值[J]. *医学检验与临床*, 2019, 30(2): 55-57. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5013.2019.02.015.
- [5] 李含雨. 免疫球蛋白与糖尿病肾病研究进展[J]. *西部医学*, 2018, 30(10): 1554-1557. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2018.10.037.
- [6] Mise K, Hoshino J, Ueno T, et al. Clinical implications of linear immunofluorescent staining for immunoglobulin G in patients with diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 106(3): 522-530. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.09.051.
- [7] Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(4): 556-563. DOI: 10.1681/ASN.2010010010.
- [8] 郭晓艳, 魏兰, 王艳. 原发性免疫球蛋白 A 肾病患者免疫球蛋白 M 沉积临床特征研究[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(4): 404-405. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2019.04.29.
- [9] Tang X, Li H, Li L, et al. The clinical impact of glomerular immunoglobulin M deposition in patients with type 2 diabetic nephropathy[J]. *Am J Med Sci*, 2018, 356(4): 365-373. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.07.001.
- [10] Ainsworth SK, Hirsch HZ, Brackett NC Jr, et al. Diabetic glomerulonephropathy: histopathologic, immunofluorescent, and ultrastructural studies of 16 cases[J]. *Hum Pathol*, 1982, 13(50): 470-478. DOI: 10.1016/s0046-8177(82)80030-0.
- [11] Forshaw MJ, Guirguis O, Hennigan TW. IgA nephropathy in association with Crohn's disease[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2005, 20: 463-465. DOI: 10.1007/s00384-004-0696-z.
- [12] Stefan G, Stancu S, Zugravu A, et al. Histologic predictors of renal outcome in diabetic nephropathy: beyond renal pathology society classification[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(27): e16333. DOI: 10.1097/MD.00000000000016333.
- [13] Bohle A, Wehrmann M, Bogenschütz O, et al. The pathogenesis of chronic renal failure in diabetic nephropathy. Investigation of 488 cases of diabetic glomerulosclerosis[J]. *Pathol Res Pract*, 1991, 187(2-3): 251-259. DOI: 10.1016/s0344-0338(11)80780-6.

(收稿日期: 2024-01-24)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对参考文献格式的有关要求

本刊参考文献的著录格式基本执行 GB/T 7714-2015《文后参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录, 依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出, 并将序号置于方括号中, 排列于文后。尽量避免引用摘要、综述作为参考文献。综述参考文献要求为作者亲自阅读过的近 5 年内公开发表的国内、外文献, 其中近 3 年文献占 2/3 以上。以 15~30 篇为宜, 以期刊为主。论著参考文献以 10~20 篇为宜。引用文献(包括文字和表达的原意)务请作者与原文核对无误。同一文献不超过 3 人全部著录, 超过 3 人只著录前 3 人, 后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前、名字在后, 外国人的名字采用首字母缩写形式, 缩写名后不加缩写点, 不同作者之间用“,” 隔开。外文期刊名称用缩写, 以《Index Medicus》中的格式为准, 中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页码。每年连续编码的期刊可以不著录期号。对有 DOI 编码的文章必须著录 DOI, 列于该条文献末尾。

期刊文献的著录格式示例:

- [1] Paneni F, Costantino S, Battista R, et al. Adverse epigenetic signatures by histone methyltransferase Set7 contribute to vascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2015, 8(1): 150-158. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000671.
- [2] 李明, 白晓春, 刘俊, 等. 抗氧化剂对去卵巢大鼠骨密度和血清生化指标的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2008, 24(4): 368-371. DOI: 10.3321/j.issn:1000-6699.2008.04.006.

书籍著录格式示例:

- [1] 诸骏仁, 昏厥与休克[M]//董承琅, 陶寿淇, 陈灏珠, 主编. 实用心脏病学. 第 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1993: 561-585.

会议录、论文集、论文汇编著录格式示例:

- [1] 董家祥, 关仲英, 王兆奎, 等. 重症肝炎的综合基础治疗[C]//张定凤, 编. 第三届全国病毒性肝炎专题学术会议论文汇编, 南宁, 1984. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 203-212.

本刊编辑部