

# 血浆 D-二聚体在 2 型糖尿病患者早期肾损伤中的应用价值

刘倩倩, 鲁作华, 王 星, 韩书光, 赵晓静, 汤 沛, 刘兴晖

(上海市浦东新区公利医院检验科, 上海 200135)

**摘要:** 目的 研究 D-二聚体(D-D)对 2 型糖尿病(T2DM)患者早期肾脏疾病风险评估的临床应用价值。方法 选取内分泌病房 305 例 2 型糖尿病患者作为研究对象, 根据预估肾小球滤过率(eGFR)分为三组, 分别为组 I: eGFR  $\geq 90\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ ; 组 II: eGFR:  $60\sim 89\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$  和组 III: eGFR  $30\sim 59\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ , 检测 D-D, 纤维蛋白原(FIB), 胱抑素 C(Cys-C)和尿清蛋白/肌酐比值(ACR)等指标; 再以 D-D 的 75% 分位数分组为  $\text{DD} \leq 0.46\text{mg/L}$  和  $\text{D-D} > 0.46\text{mg/L}$ , 对两组患者检测指标进行单因素分析; 以  $\text{eGFR} < 60\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$  作为肾损伤判定标准, 进行 D-D, FIB 和 Cys-C 对肾损伤风险 Logistic 回归及诊断指标的分析。结果 组 I, II 和 III 之间两两比较: 得到组 III 中 DD, Cys-C 和 FIB 分别与组 II 和组 I 比较, 差异均有统计学意义 ( $F=0.26, P<0.01, F=0.34, P<0.01; F=0.60, P<0.01, F=0.90, P<0.01; F=0.92, P<0.01, F=0.92, P<0.01$ ), 得到组 II 中 DD 和 Cys-C 与组 I 差异有统计学意义 ( $F=0.08, P<0.01, F=0.3, P<0.01$ ); DD 分组进行比较:  $\text{D-D} > 0.46\text{mg/L}$  组患者的尿 ACR, FIB, Cys-C 和 eGFR 阳性率均高于  $\text{D-D} \leq 0.46\text{mg/L}$  组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=16.50, 47.74, 69.11, 89.91$ , 均  $P<0.01$ ); Logistic 回归分析: DD, FIB 和 Cys-C 水平升高发生肾功能损伤的风险高于正常水平, 差异有统计学意义 [ $\text{Exp(B)}=6.07, P<0.01, \text{Exp(B)}=3.76, P<0.01, \text{Exp(B)}=53.34, P<0.01$ ], 三指标联合检测的诊断试验的 ROC 曲线下面积是 0.943。结论 血浆 D-二聚体水平与 2 型糖尿病患者早期肾损伤的发生存在相关性。D-二聚体, FIB 和 Cys-C 水平与 2 型糖尿病患者肾脏疾病的进展相关, 并且三者联合检测对肾脏疾病风险的预测具有临床意义。

**关键词:** 2 型糖尿病; 肾脏疾病; D-二聚体; 纤维蛋白原; 胱抑素 C

**中图分类号:** R587.2; R446.112 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2020) 04-134-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.04.034

## Application Value of Serum D-Dimer in Early Kidney Injury in Patients with Type 2 Diabetes

LIU Qian-qian, LU Zuo-hua, WANG Xing, HAN Shu-guang, ZHAO Xiao-jing, TANG Pei, LIU Xing-hui

(Department of Clinical Laboratory, Gongli Hospital of Pudong New Area in Shanghai, Shanghai 200135, China)

**Abstract: Objective** To study the clinical value of serum D-dimer(D-D) in the risk assessment of early renal disease in patients with type 2 diabetes(T2DM). **Methods** 305 patients with T2DM in the endocrine ward were selected as research objects. According to the predicted glomerular filtration rate (eGFR), they were divided into three groups: group I:  $\text{eGFR} \geq 90\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ , group II:  $\text{eGFR}: 60\sim 89\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ , group III:  $\text{eGFR} 30\sim 59\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ . The D-dimer (D-D), fibronogen (FIB), cystine C (Cys-C) and ratio of urinary albumin/creatinine (ACR) were detected. Then, according to the 75% quartile of DD, they were grouped into  $\text{D-D} \leq 0.46\text{mg/L}$  and  $\text{D-D} > 0.46\text{mg/L}$ , and univariate analysis was carried out on the detection indexes of the two groups. The risk of renal injury was analyzed by using  $\text{eGFR} < 60\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$  as the criterion of renal injury. D-D, FIB and Cys-C analysis of risk Logistic regression and diagnostic indexes of kidney injury. **Results** Compared with D-D, Cys-C and FIB between group I, II and III: there were significant difference in group III between group II and group I ( $F=0.26, P<0.01, F=0.34, P<0.01; F=0.60, P<0.01, F=0.90, P<0.01; F=0.92, P<0.01, F=0.92, P<0.01$ ). Compared with D-D and Cys-C between group I and II, there were significant difference between group II and group I ( $F=0.08, P<0.01, F=0.3, P<0.01$ ). Comparison D-D groups: the positive rates of urine ACR, FIB, Cys-C and eGFR in  $\text{D-D} > 0.46\text{mg/L}$  group were higher than those in  $\text{D-D} \leq 0.46\text{mg/L}$  group ( $\chi^2=16.50, 47.74, 69.11, 89.91$ , all  $P<0.01$ ). Logistic regression: the risk of increasing the level of D-D, FIB and Cys-C was 6.07, 3.76, 53.34, all  $P<0.01$  with statistically significant differences, respectively, and the area under the ROC curve of the three-index combined test was 0.943.

**基金项目:** 浦东新区卫生系统重点学科群建设资助 (PWZxq2017-15); 浦东新区卫生系统领先人才培养计划 (PWRI2018-05)。

**作者简介:** 刘倩倩 (1981-), 女, 学士学位, 主管技师, 检验科门诊组长, 从事血液体液临床检验及血栓与止血的临床研究,

E-mail: qianqianliu25@163.com。

**通讯作者:** 刘兴晖, 男, 主任技师, E-mail: liuxh@163.com。

**Conclusion** Serum D-dimer levels were associated with early renal injury in patients with type 2 diabetic, and suggests that D-dimer, FIB and Cys-C levels were associated with the progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes. The combined detection of the three has clinical significance in predicting the risk of kidney disease.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; renal disease; D-dimer; fibrinogen; cystine C

糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是指由糖尿病所致的慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD),是糖尿病主要的微血管病变之一<sup>[1-2]</sup>,主要由肾小球和肾小管微血管病变引起的慢性进行性肾脏疾病,是导致肾功能衰竭的主要病因<sup>[3,4]</sup>。随着糖尿病患病率的升高,DKD也已经成为危害人类健康的危险疾病,它使评估肾功能和早期诊断肾小球和肾小管损伤成为治疗糖尿病患者的任务。而且糖尿病患者的心血管疾病的死亡风险大多与DKD的存在相关<sup>[5]</sup>。因此早期发现糖尿病肾脏损害,能够及时干预和治疗,对于减少糖尿病患者的死亡率意义重大。糖尿病患者可能表现出高凝血能力和高水平的凝血因子水平,增加血栓风险<sup>[6]</sup>,D-二聚体(D-dimer, D-D)是纤溶酶与交联纤维蛋白相互作用所产生的产物,可反映体内凝血酶和纤溶酶活性,其水平的升高预示着机体凝血及纤溶活性的异常,可作为血栓形成或溶解的标志物。已有研究表明<sup>[7-8]</sup>,DKD患者与无并发症的糖尿病患者比较,血浆D-D水平升高。本研究旨在探讨血浆D-D水平对评估2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者早期肾脏疾病进展风险的应用价值。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取2018年7月到2019年7月在上海市浦东新区公利医院内分泌病房收治的2型糖尿病患者305例,其中男性217例,女性88例,平均年龄64岁(31~79岁)。将所有患者按照CKD分期中预估肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)进行分组<sup>[9]</sup>,分别为组I( $n=133$ ): eGFR  $\geq 90\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ ; 组II( $n=80$ ): eGFR  $60\sim 89\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ ; 组III( $n=92$ ): eGFR  $30\sim 59\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 。排除原则: eGFR $<30\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ ,肝功能不全、非糖尿病性肾功能不全、肿瘤病史、血液透析、炎症、大血管病变、接受抗凝药物治疗、孕期妇女、三个月内手术史等患者。本研究经我院医学伦理委员会批准。

**1.2 仪器与试剂** 血浆纤维蛋白原(FIB)和D-D采用STAGO Evolution全自动凝血分析仪检测,白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)采用SYSMEX XN10(B1)全自动血液分析仪检测,血清胱抑素C(Cys-C)、尿素(UREA)和肌酐(CREA)采用雅培CA16000全自动生化分析仪及其配套试剂检测,血浆糖化血红蛋白(hemoglobin A1c,

HbA1c)采用TOSOH糖化血红蛋白分析仪(HLC-723G8)检测,采用SYSMEX UC3500尿干化学分析仪及其配套11A试纸检测尿清蛋白/肌酐比值(albumin-to-creatinine ratio, ACR)。所有项目均严格按照标准操作规程进行检测。

**1.3 方法** 采集受检者清晨空腹静脉血5ml, 2.9ml分别于BD促凝管及枸橼酸钠抗凝管中,混匀离心后检测Cys-C, UREA, CREA和FIB, D-D。并运用肾脏病改善全球预后组织(KDIGO)2012指南推荐使用美国慢性肾脏病流行病学合作工作组(chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI)公式<sup>[9]</sup>计算eGFR; 分别采集受检者静脉血4ml于EDTA抗凝管和肝素锂抗凝管中,检测WBC, PLT及HbA1c。采集受检者晨尿10ml,检测尿ACR。其中尿ACR参考范围为0~30mg/dl, FIB参考范围为2~4g/L, Cys-C参考范围为 $\leq 1.4\text{mg/L}$ 。

**1.3 统计学分析** 采用SPSS 23.0统计学软件分析处理数据,经K-S方法进行正态分布检验,研究数据的分布均为正态分布。计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,计数资料用 $n$ 表示,组间比较采用单因素方差检验和卡方检验,糖尿病肾功能损伤危险因素的分析用二分类Logistic回归分析及ROC曲线分析,  $P<0.01$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 按eGFR分组进行各检测指标之间的比较** 见表1。三组间尿ACR采用卡方检验,尿ACR阳性率随着eGFR的下降呈递增趋势,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。三组间D-D, Cys-C和FIB采用单因素方差分析,组III的血浆DD水平分别比组II和组I高0.26(95%CI 0.19~0.32,  $P=0.000$ )和0.34(95%CI 0.29~0.40,  $P=0.000$ ),组II的血浆DD水平比组I高0.08(95%CI 0.03~0.14,  $P=0.005$ ),差异均有统计学意义(均 $P<0.01$ );组III的Cys-C分别比组II和组I高0.60(95%CI 0.52~0.69,  $P=0.000$ )和0.90(95%CI 0.83~0.97,  $P=0.000$ ),组II的Cys-C比组I高0.30(95%CI 0.22~0.37,  $P=0.005$ ),差异有统计学意义( $P<0.01$ );组III的FIB分别比组II和组I高0.92(95%CI 0.70~1.14,  $P=0.000$ )和0.92(95%CI 0.72~1.12,  $P=0.000$ ),差异有统计学意义( $P<0.01$ ),组I与组II之间的FIB差异无统计学意义( $P>0.01$ );三组之间WBC, PLT和HbA1c两两比较差异均无统计学意义(均 $P>0.01$ )。

2.2 按血浆 D-D 水平分组对尿 ACR, eGFR, FIB 和 Cys-C 的阳性率进行比较 见表 2。将 305 例 T2DM 患者按 D-D 的 75% 分位数进行分组如下:  $\leq 0.46$  mg/L 和  $>0.46$  mg/L。采用卡方检验得到 D-D $>0.46$  mg/L 组患者的尿 ACR, FIB, Cys-C 和 eGFR 阳性率高于 D-D  $\leq 0.46$  mg/L 组, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.01$ )。

表 1 三组糖尿病患者各检测指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n$ )

项目	组 I (n=133)	组 II (n=80)	组 III (n=92)	$F/\chi^2$	P
ACR $\geq 30$ mg/dl	63	56	81	40.80	0.00
FIB (g/L)	$3.26 \pm 0.69$	$3.26 \pm 0.53$	$4.18 \pm 0.93$	49.86	0.00
DD(mg/L)	$0.30 \pm 0.11$	$0.38 \pm 0.24$	$0.64 \pm 0.29$	72.45	0.00
WBC( $\times 10^9$ /L)	$6.37 \pm 1.75$	$6.11 \pm 1.68$	$6.49 \pm 1.47$	1.19	0.30
PLT( $\times 10^{12}$ /L)	$210 \pm 50$	$197 \pm 46$	$200 \pm 56$	2.18	0.12
Cys-C(mg/L)	$0.89 \pm 0.20$	$1.19 \pm 0.24$	$1.80 \pm 0.37$	300.13	0.00
HbA1c (%)	$8.81 \pm 2.33$	$8.86 \pm 1.56$	$9.00 \pm 1.88$	0.50	0.48

2.3 肾功能损伤危险因素的二分类 Logistic 回归及诊断指标分析 见表 3。以 eGFR $<60$  ml/(min $\cdot 1.73$  m $^2$ )

表 3 肾功能损伤危险因素的 Logistic 回归分析及诊断指标比较

检测指标	敏感度 (%)	特异性 (%)	AUC	95%CI	P 值	Exp(B)	95%CI
D-D	63.0	89.2	0.761	0.697~0.826	0.000	6.07	2.39~15.43
FIB	53.3	90.1	0.717	0.649~0.785	0.008	3.76	1.42~9.96
Cys-C	89.1	91.1	0.901	0.858~0.944	0.000	53.34	21.40~123.18
三项联合			0.943	0.910~0.976			

### 3 讨论

糖尿病患者的微量清蛋白尿、尿 ACR 以及 eGFR 的检查已经成为 DKD 防治与筛查的必备手段之一。但是早在 2006 年的英国前瞻性糖尿病研究中已发现 2 型糖尿病患者的肾功能损伤没有和蛋白尿保持一致性, 微量清蛋白尿并不总是先于肾功能损害, 其在整个 DKD 发展中是一个动态的波动过程<sup>[11]</sup>。直到最近仍被证实 DKD 中有相当一部分无蛋白尿患者同时表现出进行性 GFR 下降<sup>[12]</sup>。因此并不能仅依靠微量清蛋白尿或尿 ACR 的筛查结果来判定糖尿病患者的肾损伤以及微血管变化程度, 其存在局限性, 还需结合其他生物指标。目前针对糖尿病患者肾小球或肾小管损伤相关的血清、血浆及尿液生物标志物的研究众多<sup>[13]</sup>, 包括炎症因子和一些经肾小球排泄的低分子量蛋白等。但是反映高凝状态与 DKD 的相关性指标甚少。血浆 D-D 水平能够反映机体血液凝固与纤溶过程矛盾又统一的动态趋势<sup>[14]</sup>, 而且检测简便迅速。本研究通过对 D-D 的检测建立与 T2DM 患者早期肾功能损害之间的关系。

本研究观察到 T2DM 患者中, eGFR 越低尿 ACR 阳性率越高, 差异有统计学意义 ( $P<0.01$ ),

即 KDIGO 认定的 eGFR 降低作为肾功能损伤的评判标准<sup>[10]</sup>, 以 D-D $>0.46$  mg/L, FIB $>4$  g/L, Cys-C $>1.4$  mg/L 判定为其水平升高, 对 D-D, FIB 和 Cys-C 进行二分类 Logistic 回归分析并分别计算三者的诊断指标。D-D, FIB, Cys-C 水平升高发生肾功能损伤的风险分别是正常水平的 6.07(95%CI 2.39~15.43,  $P=0.000$ ), 3.76(95%CI 1.42~9.96,  $P=0.008$ ), 53.34(95%CI 21.40~123.18,  $P=0.000$ ) 倍, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.01$ ), 是肾损伤的危险因素。三项指标联合检测的诊断试验的 ROC 曲线下面积是 0.943 (95%CI 0.910~0.976), 准确度较高。

表 2 两组患者单因素比较 [n(%)]

项目	D-D		$\chi^2$	P
	$\leq 0.46$ mg/L (n=224)	$>0.46$ mg/L (n=81)		
ACR $\geq 30$ mg/dl	132(58.9)	68(84.0)	16.50	0.000
eGFR $<60$ ml/(min $\cdot 1.73$ m $^2$ )	34(15.2)	58(71.6)	89.91	0.000
FIB $>4$ g/L	29(12.9)	41(50.6)	47.74	0.000
Cys-C $>1.4$ mg/L	44(19.6)	57(70.4)	69.11	0.000

反映了尿 ACR 与肾损伤存在相关性, 肾血管通透性增高, 且内皮细胞在维持血管通透性中起着重要作用<sup>[15]</sup>, 从而提示可能的血管内皮细胞受损。PAN 等<sup>[7]</sup>人对 297 例 T2DM 的研究中得出 FIB 和 PLT 水平的增加是 DKD 发生的预测因子 ( $P=0.001$ ,  $P=0.009$ ), 血浆 D-D 水平的增加不是 DKD 的预测因素 ( $P=0.312$ )。而本次研究则是针对 T2DM 患者不同肾损伤程度的生物指标进行分析, 得到 PLT 水平差异无统计学意义 ( $P=0.12$ ), eGFR 越低血浆 D-D 水平越高, 血浆 D-D 水平不仅在组 III 与组 II 中的差异具有统计学意义 (0.26, 95%CI 0.19~0.32,  $P<0.01$ ), 而且在组 II 与组 I 中的差异也具有统计学意义 (0.08, 95%CI 0.03~0.14,  $P<0.01$ ), 体现了肾损伤初期 D-D 水平的变化规律, 可见, 血浆 D-D 水平的检测对于 T2DM 患者早期肾损伤的发现具有临床意义。血浆 FIB 水平与 eGFR 的这种负相关在组 I 和组 II 中并不存在, 仅在组 III 中明显升高。D-D 和 FIB 是反映纤溶系统功能和高凝状态的敏感指标<sup>[16]</sup>, 血管内皮细胞损伤后, 血小板黏附、活化与聚集, 内外凝血系统被激活, 血液流动缓慢, 引起凝血功能异常, 促使血栓的形成, 再激活纤溶系统, 引起继发性纤溶, 导致 D-D 升高。FIB 还可通过与血小



板膜糖蛋白的结合介导血小板聚集, FIB 的升高加速了血栓形成。由此可见, 随着 T2DM 患者肾脏疾病的进展, 血栓形成的风险也随之增加。

有研究发现<sup>[17]</sup>血清 Cyc-C 水平与血浆高水平 D-D 在 1 型糖尿病患者中有很好的相关性 ( $P < 0.01$ ), 本实验则是针对 T2DM 患者的研究, 取 75% 四分位数描述该研究对象 D-D 水平的离散偏向, 并作为分组依据, 同样也观察到尿 ACR, FIB, Cys-C 和 eGFR 水平与高水平 D-D 之间的关联 ( $P < 0.01$ )。血浆 D-D 水平与血清 Cyc-C 水平的相关性可能普遍存在于所有糖尿病患者中。Cyc-C 是一种低分子量蛋白, 是一种与肾小球滤过率高度相关的内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂<sup>[18]</sup>。窦家庆等<sup>[19]</sup>人认为 Cyc-C 与糖尿病微血管与大血管病变有关 ( $P < 0.01$ )。本研究也通过 Logistic 回归分析证实 D-D, FIB, Cys-C 是 T2DM 肾功能损伤的危险因素 ( $P < 0.01$ ), 并且三项指标联合检测对于预测糖尿病患者肾功能损伤的准确性较高, ROC 曲线下面积是 0.943。

糖尿病并发症的发病机制最初是由 BROWN-LEE<sup>[20]</sup>提出的, 即由于慢性高血糖引起氧化剂种类形成的增多, 导致慢性血管性糖尿病并发症的发生发展。DKD 是糖尿病最严重和最令人担心的微血管并发症, 是一种以持续蛋白尿和肾小球滤过率持续下降为特征的慢性进行性肾脏疾病<sup>[21]</sup>。葡萄糖的长期升高会导致糖酵解途径、磷酸戊糖途径和三羧酸循环发生各种变化, 所有这些启动了活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, ROS 生成的增加, 导致炎症通路的激活增强<sup>[22]</sup>。这些炎症因子还能通过经典信号通路引起内皮细胞炎症反应从而引起血管功能障碍和损伤<sup>[23]</sup>, 从而激活凝血和纤溶系统, 促进血栓形成。

本研究通过血浆 D-D 等指标的分析, 反映了肾单位微血管变化, T2DM 患者肾脏疾病的进展与血栓风险并存, 血浆 D-D 水平与 T2DM 患者早期肾损伤的发生存在相关性, 三者联合测定对 T2DM 患者肾脏病风险的预测价值更为理想。

#### 参考文献:

- [1] PAPADOPOULOU-MARKETOU N, KANAKAGANTENBEIN C, MARKETOS N, et al. Biomarkers of diabetic nephropathy: A 2017 update[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2017, 54(5):326-342.
- [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.  
The Microvascular Complications Group of Chinese Diabetes Association. Chinese clinical practice guideline of diabetic kidney disease[J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2019, 11 (1), 15-28.
- [3] PARK S B, KIM S S, KIM Y K, et al. Variability in glycosylated albumin levels predicts the progression of diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(6):1041-1046.
- [4] BALMER L A, WHITING R, RUDNICKA C, et al. Genetic characterization of early renal changes in a novel mouse model of diabetic kidney disease[J]. Kidney International, 2019, 96(4):918-926.
- [5] ALICIC R Z, ROONEY M T, TUTTLE K R. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(12):2032-2045.
- [6] KIM H K, KIM J E, PARK S H, et al. High coagulation factor levels and low protein C levels contribute to enhanced thrombin generation in patients with diabetes who do not have macrovascular complications[J]. Journal of Diabetes and Its Complications, 2014, 28(3):365-369.
- [7] PAN Lianlian, YE Yali, WO Mingyi, et al. Clinical Significance of Hemostatic Parameters in the Prediction for Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy[J]. Disease Markers, 2018, 2018:5214376.
- [8] EBARA S, MARUMO M, YAMABATA C, et al. Inverse associations of HDL cholesterol and oxidized HDL with D-dimer in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Thrombosis Research, 2017, 155:12-15.
- [9] STEVENS P E, LEVIN A. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. Annals of Internal Medicine, 2013, 158(11):825-830.
- [10] PERSSON F, ROSSING P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective[J]. Kidney Int Suppl, 2018, 8(1):2-7.
- [11] RETNAKARAN R, CULL C A, THORNE K I, et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74[J]. Diabetes, 2006, 55(6):1832-1839.
- [12] MACISAAC R J, EKINCI E. Progression of diabetic kidney disease in the absence of albuminuria[J]. Diabetes Care, 2019, 42(10):1842-1844.
- [13] AL-RUBEAN K, SIDDIQUI K, AL-GHONAIM MA, et al. Assessment of the diagnostic value of different biomarkers in relation to various stages of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1):2684.
- [14] 何晓璇, 王刚, 郭炫, 等. FIB, DD 和 FDP 在高血压肾损伤中的变化及临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31 (2): 73-76.  
HE Xiaoxuan, WANG Gang, GUO Xuan, et al. Changes and clinical significance observation on FIB, DD and FDP in renal impairment of hypertension[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31 (2): 73-76.
- [15] JAMWAL S, SHARMA S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders[J]. Inflammation Research, 2018, 67(5):391-405.
- [16] 杜秀娟, 曾覃平, 张秀梅, 等. 血栓弹力图、纤维蛋白原及 D-二聚体检测在恶性肿瘤患者凝血功能评估中的应用 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16 (16): 2347-2353.  
DU Xiujuan, ZENG Qinpeng, ZHANG Xiumei, et al. Clinical application of thrombelastogram, fibrinogen and D-dimer detection in coagulation function evaluation of

- patients with malignant tumors[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2019, 16 ( 16 ) : 2347-2353.
- [17] DOMINGUETI C P, FÓSCOLO R B, DUSSE L M S, et al. Association of different biomarkers of renal function with D-dimer levels in patients with type 1 diabetes mellitus (renal biomarkers and D-dimer in diabetes) [J]. Arch Endocrinol Metab, 2018, 62(1):27-33.
- [18] PAPADOPOULOU-MARKETOU N, KANA-KA-GANTENBEIN C, MARKETOS N, et al. Biomarkers of diabetic nephropathy: A 2017 update[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2017, 54(5):326-342.
- [19] 窦家庆, 唐松涛, 杨启程, 等. 2型糖尿病患者的血管并发症与血糖控制及其危险因素的相互关系 [J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52 ( 3 ) : 426-430. DOU Jiaqing, TANG Songtao, YANG Qicheng. The relationship between vascular complications and blood glucose control and risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2017, 52 ( 3 ) : 426-430.
- [20] Brownlee M. The Pathobiology of diabetic complications a unifying mechanism[J]. Diabetes. 2005, 54(6):1615-1625.
- [21] MAO Song, XIANG Wei, HUANG Songming, et al. Association between homocysteine status and the risk of nephropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Chim Acta, 2014, 431:206-210.
- [22] JAMWAL S, Sharma S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders[J]. Inflammation Research, 2018, 67(5):391-405.
- [23] CHEN Jingyi, YE Zixin, WANG xiufen, et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 97: 423-428.
- 收稿日期: 2020-02-04 修回日期: 2020-03-13
- 
- (上接 115 页)
- [4] RAJASINGHAM R, SMITH R M, PARK B J, et al. Global burden of disease of HIV-associated *Cryptococcal* meningitis: an updated analysis [J]. Lancet Infectious Diseases, 2017, 17(8): 873-881.
- [5] MING D K, HARRISON T S. *Cryptococcal* meningitis [J]. British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005), 2017, 78(8):C125-C127.
- [6] 曹亚辉, 王璇, 朱利平. 中枢神经系统隐球菌感染发病的分子机制 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 44 ( 4 ) : 357-360. CAO Yahui, WANG Xuan, ZHU Liping. Molecular mechanisms of central nervous system *Cryptococcosis* [J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2014, 44(4):357-360.
- [7] 李晓双, 时宏娟, 鲍磊, 等. 新型隐球菌肺炎 / 脑膜炎 4 例临床分析并文献复习 [J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13 ( 5 ) : 237-240. LI Xiaoshuang, SHI Hongjuan, BAO Lei, et al. Clinical analysis of 4 cases of *cryptococcus neoformans* meningoencephalitis or meningitis: report and literature review [J]. Nerve Injury and Functional Reconstruction, 2018, 13(5): 237-240.
- [8] 陈清兰, 丁冬雪, 冯燕燕, 等. 新型隐球菌脑膜炎 30 例临床分析 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43 ( 4 ) : 306-309. CHEN Qinglan, DING Dongxue, FENG Yanyan, et al. *Cryptococcus neoformans* meningitis : a clinical analysis of 30 cases [J]. Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2016, 43(4):306-309.
- [9] 兰长青, 翁恒, 李红艳, 等. 肺隐球菌病 117 例回顾分析 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39 ( 11 ) : 862-865. LAN Changqing, WENG Heng, LI Hongyan, et al. Retrospective analysis of 117 cases of pulmonary *Cryptococcosis* [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2016, 39(11):862-865.
- [10] 陈栎江, 吴庆, 徐春泉, 等. 血清隐球菌荚膜多糖抗原检测在肺隐球菌病中的早期诊断价值 [J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43 ( 10 ) : 1248-1251. CHEN Lijiang, WU Qing, XU Chunquan, et al. The value of serum *Cryptococcal* capsular polysaccharide antigen test for the early diagnosis of pulmonary *Cryptococcosis* [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2018, 43(10):1248-1251.
- [11] DONNELLY J P, CHEN Sharon, KAUFFMAN C A, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium[J]. Clinical Infectious Diseases, 2019, eiz1008. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>.
- [12] 雷瑶, 肖玉玲, 何超, 等. 四川地区隐球菌临床分离株基因型和耐药性分析 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2015, 46 ( 1 ) : 82-86. LEI Yao, XIAO Yuling, HE Chao, et al. Genotypes and in vitro antifungal susceptibility of *Cryptococcus* isolates in sichuan province[J]. J Sichuan Univ (Medical Sciences), 2015, 46(1):82-86.
- [13] 《中国真菌学杂志》编辑委员会. 隐球菌感染诊治专家共识 [J]. 中国真菌学杂志, 2010, 5(2):65-68, 86. Editorial board of *Chinese Journal of Mycology*. Expert consensus on diagnosis and treatment of *Cryptococcal* infection[J]. Chinese Journal of Mycology, 2010, 5(2):65-68, 86.
- [14] 李腾达, 黄元兰, 龙曙萍, 等. CD36 在隐球菌脑膜炎患者外周血单个核细胞中表达升高及临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33 ( 1 ) : 56-58. LI Tengda, HUANG Yuanlan, LONG Shuping, et al. High expression of CD36 in peripheral blood mononuclear cells from patients with *Cryptococcal* meningitis and its clinical significance [J]. J Mod Lab Med, 2018, 33(1):56-58.
- [15] 李腾达, 刘鹏, 龙曙萍, 等. 隐球菌脑膜炎患者血清外泌体 CD93 表达增高及意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32 ( 6 ) : 23-25. LI Tengda, LIU Peng, LONG Shuping, et al. Elevated expression of CD93 in serous exosomes from patients with *Cryptococcal* meningitis and its significance [J]. J Mod Lab Med, 2017, 32(6):23-25.
- 收稿日期: 2020-03-04 修回日期: 2020-03-25