

# 尿液 10 项生化指标联合检测及优化对高血压肾病的诊断价值研究

汪隆海<sup>1a</sup>, 张求霞<sup>1a</sup>, 黄飞<sup>1a</sup>, 昌国庆<sup>1a</sup>, 唐丽群<sup>1a</sup>, 刘艾娟<sup>1a</sup>, 曹开兰<sup>2</sup>, 姜中云<sup>1b</sup>, 高欢<sup>1c</sup>

(1. 宋庆龄爱心医院 a. 检验科; b. 肾内科; c. 心内科, 安徽巢湖 238000; 2. 柏瑞健康科技有限公司, 合肥 230000)

**摘要:** **目的** 探讨尿液 10 项生化指标对高血压肾病 (HTN) 的比较分析与优选出的尿液 5 项生化指标对 HTN 的诊断价值。**方法** 测定 43 例 HTN 患者、52 例高血压患者和 55 例健康体检者的尿液 10 项生化指标, 并运用 IBM SPSS 23.0 与 SAS 9.4 统计软件对结果进行统计分析。**结果** HTN 患者的尿液  $\alpha_1$ -微球蛋白 ( $\alpha_1$ -MG), 胱抑素 C (Cys-C), 尿视黄醇结合蛋白 (RBP), 肾损伤分子-1 (Kim-1), N-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶 (NAG), 尿转铁蛋白 (TRF), 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL),  $\beta_2$ -微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG), 免疫球蛋白 G (IgG) 和尿微量清蛋白 (mALB) 结果都明显高于高血压患者和健康体检者 (均  $P=0.000$ )。典型相关分析选出的尿液  $\alpha_1$ -MG, RBP, Kim-1, TRF 和 NGAL, 对 HTN 的诊断效能最大; 它们的 ROC 曲线下面积分别为 0.984 8, 0.986 6, 0.959 5, 0.988 2 和 0.991 7。用尿液的  $\alpha_1$ -MG  $\geq 11.6$  mg/L, RBP  $\geq 1.175$  mg/L, Kim-1  $\geq 0.89$   $\mu$ g/L, TRF  $\geq 3.15$  mg/L 和 NGAL  $\geq 98.5$   $\mu$ g/L 的 5 项之 2 诊断 HTN, 敏感度、特异度和诊断符合率分别为 97.67%, 96.83% 和 97.17%。**结论** 联合检测高血压患者的尿液  $\alpha_1$ -MG, RBP, Kim-1, TRF 和 NGAL, 能早期诊断 HTN。

**关键词:** 联合检测; 高血压肾病; 诊断价值

中图分类号: R544.14; R446.12 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 04-082-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.04.020

## Study on the Combined Detection and Optimization of Urine 10 Biochemical Indexes in the Diagnosis Value of Hypertensive Nephropathy

WANG Long-hai<sup>1a</sup>, ZHANG Qiu-xia<sup>1a</sup>, HUANG Fei<sup>1a</sup>, CHANG Guo-qing<sup>1a</sup>, TANG Li-qun<sup>1a</sup>, LIU Ai-juan<sup>1a</sup>, CAO Kai-lan<sup>2</sup>, JIANG Zhong-yun<sup>1b</sup>, GAO Huan<sup>1c</sup>

(1a. Department of Clinical Laboratory; 1b. Department of Nephrology; 1c. Department of Cardiology, Song Qingling Caring Hospital, Anhui Chaohu 238000, China; 2. Bairry Health Science Technology CO. LTD, Hefei 230000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the comparative analysis of 10 biochemical indicators in urine on hypertensive nephropathy (HTN) and the diagnostic value of 5 biochemical indicators in urine for HTN. **Methods** The urine 10 biochemical indicators of 43 HTN patients, 52 hypertensive patients and 55 healthy subjects were measured. IBM SPSS 23.0 and SAS 9.4 were used for statistical analysis in this study. **Results** Urine levels of  $\alpha_1$ -micro-globulin ( $\alpha_1$ -MG), cystatin C (Cys C), retinol binding protein (RBP), kidney injury molecular-1 (Kim-1), N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG), transferrin (TRF), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL),  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG), immunoglobulin G (IgG) and microalbumin (mALB) in HTN patients were significantly higher than those in hypertensive patients and healthy subjects (all  $P=0.000$ ). Urine levels of  $\alpha_1$ -MG, RBP, Kim-1, TRF and NGAL were selected by canonical correlation analysis. They were the most effective for the diagnosis of HTN. Their receiver operator characteristic (ROC) showed that area under curve (AUC) were 0.984 8, 0.986 6, 0.959 5, 0.988 2 and 0.991 7, respectively. HTN was diagnosed by 2 of 5 items with urine levels of  $\alpha_1$ -MG  $\geq 11.6$  mg/L, RBP  $\geq 1.175$  mg/L, Kim-1  $\geq 0.89$   $\mu$ g/L, TRF  $\geq 3.15$  mg/L and NGAL  $\geq 98.5$   $\mu$ g/L. The sensitivity, specificity and diagnostic coincidence rate were 97.67%, 96.83% and 97.17%, respectively. **Conclusion** Combined detection of urine levels of  $\alpha_1$ -MG, RBP, Kim-1, TRF and NGAL in patients with hypertension can provide early diagnosis of HTN.

**Keywords:** combined detection; hypertensive nephropathy; diagnostic value

高血压肾病 (hypertensive nephropathy, HTN) 是原发性高血压 (primary hypertension) 引起的肾脏结构和 / 或功能损害, 有高血压肾小动脉硬化 (hypertensive nephrosclerosis) 或恶性小动脉肾硬

化 (malignant arteriolar nephrosclerosis), 并有相应临床表现的疾病。近年来, 由于 HTN 的发病率在逐年增加, 还呈快速增长趋势<sup>[1]</sup>。特别是 HTN 的早期发现, 并对患者进行尽快地干预, 以防 HTN

患者发展为终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 是非常重要的。但目前对 HTN 的实验诊断只有尿微量清蛋白, 而它的敏感度较低; 加之, 高血压的肾损伤是肾小管的损害, 多早于肾小球。所以笔者通过对 43 例 HTN 患者的尿液 10 项生化指标的检测分析, 并优选出其中的 5 项尿液生化指标对 HTN 的早期诊断。

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 随机选择 2015 年 1 月~2020 年 1 月在宋庆龄爱心医院肾病内科住院和门诊就诊的已经确诊的 HTN 患者 43 例 (男性 21 例, 女性 22 例), 年龄 45~76 岁。同时收纳高血压患者 52 例 (男性 26 例, 女性 26 例), 年龄 41~71 岁。还收纳健康体检者 55 例 (男性 28 例, 女性 27 例), 年龄 40~77 岁。另收纳非高血压、非 HTN、非肾脏疾病、非糖尿病和非心血管疾病的患者 63 例 (男性 32 例, 女性 31 例), 年龄 42~79 岁。HTN 的诊断标准<sup>[2]</sup>: ①是原发性高血压。②出现尿蛋白前至少 5 年以上并有持续性高血压 ( $\geq 150/100\text{mmHg}$ )。③持续性尿蛋白 (轻到中度) 或尿微量清蛋白增高。④有视网膜动脉硬化或有动脉硬化性视网膜病变。⑤排除各类原发性与继发性肾病。高血压的诊断标准<sup>[2-3]</sup>: 收缩压  $\geq 140\text{mmHg}$  和 / 或舒张压  $\geq 90\text{mmHg}$ 。健康体检者的入选标准: 无高血压病史, 且无肝脏、肾脏、心血管和内分泌系统等疾病, 肝、肾功能、血糖及血脂结果无异常。非高血压、非 HTN、非肾脏疾病、非糖尿病和非心血管疾病的入选标准: 在住院患者中无高血压、HTN, 肾脏疾病、糖尿病与心血管疾病, 还有肝、肾功能、血糖、血脂、心肌酶谱和尿常规结果无异常。

1.2 试剂和仪器  $\alpha_1$ -微球蛋白 ( $\alpha_1$ -microglobulin,  $\alpha_1$ -MG)、胱抑素 C (cystatin C, CysC)、尿视黄醇结合蛋白 (retinol binding protein, RBP)、N-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶 (N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase, NAG)、尿转铁蛋白 (transferrin, TRF)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、 $\beta_2$ -微球蛋白 ( $\beta_2$ -microglobu-

lin,  $\beta_2$ -MG) 和尿微量清蛋白 (microalbumin, mALB) 试剂盒均为宁波美康生物有限公司生产。肾损伤分子-1 (kidney injury molecular-1, Kim-1) 试剂盒 (美国 R&D 公司)。尿免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 试剂盒 (芬兰 Orion 公司)。仪器为 Hitachi 7600 全自动生化仪 (日本) 和 ST-360 多功能酶标仪 (上海科华)。

### 1.3 方法

1.3.1 标本采集: 取未进水和未进食患者的晨尿 8ml 左右待测。

1.3.2 测定方法:  $\alpha_1$ -MG, Cys-C, 尿 RBP, 尿 TRF, NGAL 和  $\beta_2$ -MG 都为胶乳增强免疫比浊法。尿 mALB 和尿 IgG 为免疫比浊法。NAG 为 6-甲基-2-硫代吡啶-N-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷速率法。Kim-1 为定量 ELISA 法。以上 10 项尿液测定均严格按照说明书操作。

1.4 统计学分析 所有数据采用 IBM SPSS 23.0 和 SAS 9.4 软件进行统计分析。三组间结果比较用单因素方差分析和 LSD 法的两两比较,  $P < 0.05$  判为差异有统计学意义。检测项目优选 SAS 9.4 的 CANCELL 的典型相关分析<sup>[4]</sup>。每项的两组结果对 HTN 诊断的截点是用受试者特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC) 进行分析<sup>[5]</sup>。ROC 合并曲线图是用 Multiple 的多条折线图<sup>[6]</sup>。ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 比较, 采用 SAS 9.4 的宏程序分析<sup>[7]</sup>,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两类三组间尿液 10 项生化指标的结果比较

2.1.1 尿液 5 项生化指标 (以肾小管损伤为主的标志物) 的三组间结果比较: 见表 1。健康组与高血压组及 HTN 组的尿液  $\alpha_1$ -MG, Cys-C, RBP, Kim-1 和 NAG 结果均呈正态分布 (均  $P > 0.05$ ), 它们的方差齐性全齐同 ( $P > 0.05$ )。各项三组间结果经方差分析, 差异均有统计学意义 (均  $P=0.000$ )。各项三组间的两两比较, 差异也均有统计学意义, 均  $P \leq 0.014$ 。

表 1 尿液 5 项生化指标 (以肾小管损伤为主) 的三组间结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	健康组 (1 组)	高血压组 (2 组)	HTN 组 (3 组)	F 值	P 值	P		
						1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
$\alpha_1$ -MG(mg/L)	5.26 $\pm$ 3.00	6.96 $\pm$ 3.42	17.25 $\pm$ 4.16	158.307	0.000	0.014	0.000	0.000
Cys-C(mg/L)	0.08 $\pm$ 0.05	0.14 $\pm$ 0.07	0.30 $\pm$ 0.08	149.329	0.000	0.000	0.000	0.000
RBP(mg/L)	0.51 $\pm$ 0.33	0.75 $\pm$ 0.47	2.30 $\pm$ 0.53	224.469	0.000	0.006	0.000	0.000
Kim-1( $\mu$ g/L)	0.54 $\pm$ 0.25	0.76 $\pm$ 0.22	1.19 $\pm$ 0.17	110.803	0.000	0.000	0.000	0.000
NAG(U/L)	5.14 $\pm$ 2.70	7.60 $\pm$ 3.08	14.62 $\pm$ 3.97	108.363	0.000	0.000	0.000	0.000

2.1.2 尿液5项生化指标(以肾小球损伤为主的标志物)的三组间结果比较:见表2。健康组和高血压组及HTN组的尿液TRF, NGAL,  $\beta_2$ -MG, IgG和mALB结果全是正态分布( $P > 0.05$ ), 它们的方差齐性全部齐同( $P > 0.05$ )。各项三组

间的结果经方差分析, 差异均有统计学意义(均 $P=0.000$ )。各项三组间的两两比较, 除 $\beta_2$ -MG, IgG和mALB的健康组和高血压组比较, 差异无统计学意义( $P = 0.066, 0.132$ 和 $0.115$ ); 其它各组差异均统计学意义(均 $P \leq 0.001$ )。

表2 尿液5项生化指标(以肾小球损伤为主)的三组间结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	健康组(1组)	高血压组(2组)	HTN组(3组)	F值	P值	P		
						1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
TRF(mg/L)	1.51 ± 0.73	2.30 ± 0.74	4.63 ± 0.89	199.145	0.000	0.000	0.000	0.000
NGAL( $\mu$ g/L)	46.2 ± 24.8	64.8 ± 26.8	146.9 ± 37.3	153.152	0.000	0.001	0.000	0.000
$\beta_2$ -MG(mg/L)	0.22 ± 0.08	0.26 ± 0.09	0.68 ± 0.14	290.630	0.000	0.066	0.000	0.000
IgG(mg/L)	3.79 ± 1.80	4.41 ± 1.84	9.60 ± 2.67	106.587	0.000	0.132	0.000	0.000
mALB(mg/L)	11.9 ± 5.22	13.8 ± 5.35	32.2 ± 7.35	163.769	0.000	0.115	0.000	0.000

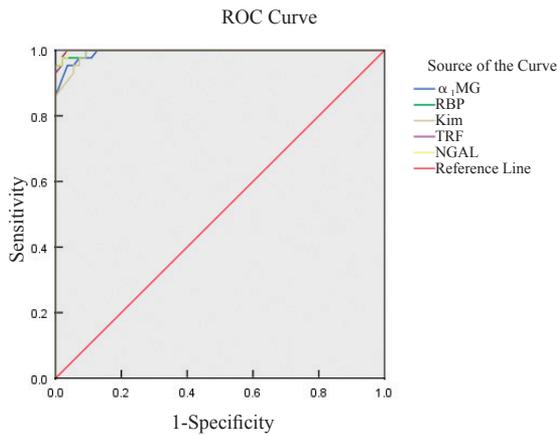


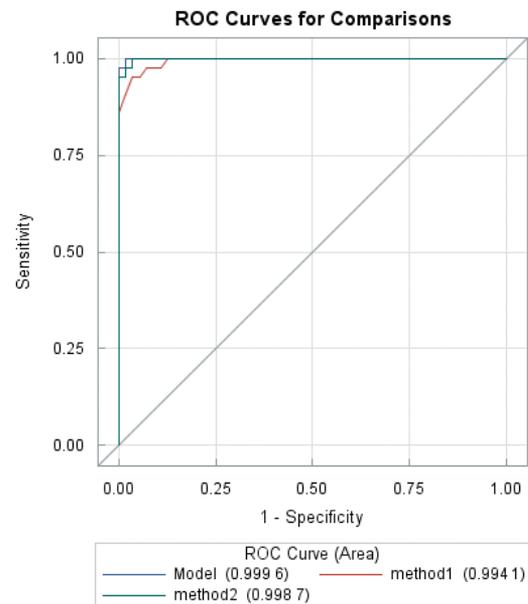
图1 优选的尿液5项结果(健康组与HTN组)分别对HTN诊断的ROC曲线

2.2 两组变量间的典型相关分析 将以肾小管损伤为主的标志物( $\alpha_1$ -MG, Cys-C, RBP, Kim-1和NAG)作为第一组典型变量, 分别用 $X_1, X_2, X_3, X_4$ 和 $X_5$ 表示; 以肾小球损伤为主的标志物(TRF, NGAL,  $\beta_2$ -MG, IgG和mALB)作为第二组典型变量, 分别用 $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4$ 和 $Y_5$ 表示。它们每组每项的55例健康者与43例HTN患者的结果用SAS 9.4的CANCORR进行典型相关分析, 结果显示该多元模型差异具有统计学意义(WSL, PSL, HLT和RGR的统计量均 $P < 0.0001$ )。标准化后的第一组典型变量的线性组合为 $V_1 = 0.307X_1 + 0.112X_2 + 0.386X_3 + 0.240X_4 + 0.040X_5$ , 从方程可看出 $X_1, X_3$ 和 $X_4$ 的标准化典型系数大于 $X_2$ 和 $X_5$ , 说明第一组典型变量中的 $\alpha_1$ -MG, RBP和Kim-1对HTN早期诊断贡献较大。标准化后的第二组典型变量的线性组合为 $W_1 = 0.553Y_1 + 0.294Y_2 + 0.126Y_3 + 0.016Y_4 + 0.077Y_5$ , 从方程可看出 $Y_1$ 和 $Y_2$ 的标准化典型系数大于 $Y_3, Y_4$ 和 $Y_5$ , 说明第二组典型变量中的TRF和NGAL对

HTN早期诊断贡献较大。

2.3 优选出的尿液生化5项( $\alpha_1$ -MG, RBP, Kim-1, TRF和NGAL)的结果对HTN诊断的敏感性与特异性

2.3.1 健康组与HTN组的ROC曲线分析: 见图1, 表3。尿液 $\alpha_1$ -MG, RBP, Kim-1, TRF和NGAL结果经ROC曲线分析, AUC是0.9930~0.9987, 全部有诊断意义,  $P$ 值均为0.000, 它们的ROC AUC两两比较(用SAS 9.4的宏程序分析)均无差别( $P$ 值为0.2004~1.0000)。ROC AUC的两两比较共有10个图, 其中 $\alpha_1$ -MG和NGAL的ROC AUC比较图见图2。



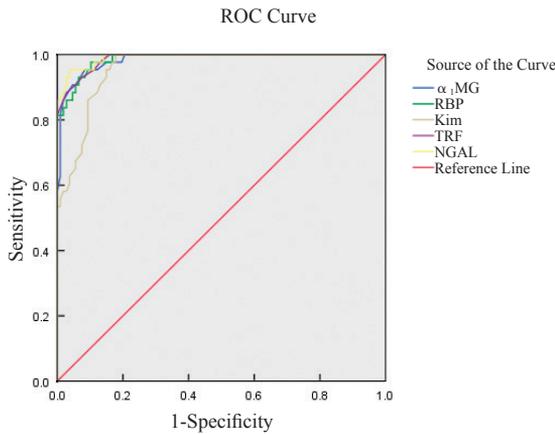
method1为 $\alpha_1$ -MG的ROC曲线, method2为NGAL的ROC曲线, model为模型曲线。

图2  $\alpha_1$ -MG与NGAL(健康组与HTN组)的ROC AUC比较图

表3 优选的尿液5项生化结果对HTN诊断的ROC AUC

项目	健康组与HTN组			健康组和高血压组合并后与HTN组		
	AUC	P值	95%CI	AUC	P值	95%CI
$\alpha_1$ -MG	0.994 1	0.000	0.985 ~ 1.003	0.984 8	0.000	0.970 ~ 1.000
RBP	0.997 5	0.000	0.992 ~ 1.003	0.986 6	0.000	0.974 ~ 0.999
Kim-1	0.993 0	0.000	0.984 ~ 1.002	0.959 5	0.000	0.933 ~ 0.986
TRF	0.998 7	0.000	0.996 ~ 1.002	0.988 2	0.000	0.976 ~ 1.000
NGAL	0.998 7	0.000	0.996 ~ 1.002	0.991 7	0.000	0.982 ~ 1.001

2.3.2 健康组和高血压组合并后与HTN组的ROC分析：尿液 $\alpha_1$ -MG, RBP, Kim-1, TRF和NGAL结果经ROC分析, AUC是0.959 5 ~ 0.991 7, 均有诊断意义, P值全为0.000, 见表3。它们的ROC曲线图见图3。它们的ROC AUC两两比较, 除Kim-1与TRF (P=0.036 4)及Kim-1与NGAL (P=0.015 0)有差异外, 其它均无差异 (P值为0.058 2~0.841 7)。ROC AUC的两两比较共有10个图,

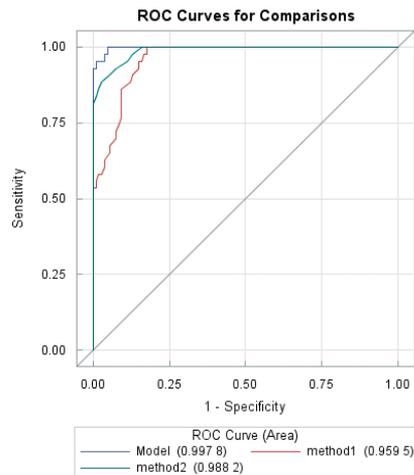


本图是spss的统计结果图

图3 优选的尿液5项结果 (健康组和高血压组合并后与HTN组) 分别对HTN诊断的ROC曲线

其中Kim-1与TRF的ROC AUC比较图见图4。

2.3.3 尿液5项生化对HTN诊断的敏感度和特异度的截点：健康组和HTN组的尿液 $\alpha_1$ -MG, RBP, Kim-1, TRF和NGAL结果经ROC分析, 部分截点对HTN诊断的敏感度和特异度见表4。健康组与高血压组合并后和HTN组的尿液 $\alpha_1$ -MG, RBP, Kim-1, TRF和NGAL结果经ROC分析, 部分截点对HTN诊断的敏感度和特异度见表4。



注：method1为Kim-1的ROC曲线, method2为TRF的ROC曲线, model为模型曲线。

图4 Kim-1与TRF (健康组和高血压组合并后与HTN组) 的ROC AUC比较图

表4 优选的尿液5项生化结果在两种不同诊断HTN截点中的特异度与敏感度

项目	健康组 vs HTN组			健康组和高血压组合并后 vs HTN组		
	诊断HTN截点	敏感度 (%)	特异度 (%)	诊断HTN截点	敏感度 (%)	特异度 (%)
$\alpha_1$ -MG(mg/L)	10.95	95.3	94.5	11.35	95.3	90.7
	11.6	95.3	96.4	11.6	95.3	91.6
	12.2	90.7	98.2	11.95	90.7	94.4
RBP(mg/L)	1.145	97.7	96.4	1.165	97.7	88.8
	1.175	97.7	98.2	1.175	97.7	89.7
	1.19	95.3	98.2	1.19	95.3	89.7
Kim-1( $\mu$ g/L)	0.875	100	89.1	0.875	100	81.3
	0.89	100	90.9	0.89	100	82.2
	0.905	97.7	90.9	0.905	97.7	82.2
TRF(mg/L)	2.75	100	94.5	3.05	95.3	88.8
	2.85	100	96.4	3.15	93.0	92.5
	2.95	97.7	98.2	3.25	90.7	94.4
NGAL( $\mu$ g/L)	82.5	100	92.7	96.5	95.3	94.4
	85	100	96.4	98.5	95.3	96.3
	86.5	97.7	96.4	100	93.0	96.3

2.4 尿液  $\alpha_1$ -MG, RBP, Kim-1, TRF 和 NGAL 联合检测分析 如果用尿液的  $\alpha_1$ -MG  $\geq 11.6$  mg/L, RBP  $\geq 1.175$  mg/L, Kim-1  $\geq 0.89$   $\mu$ g/L, TRF  $\geq 3.15$  mg/L 和 NGAL  $\geq 98.5$   $\mu$ g/L 单项来诊断 HTN, 敏感度为 93.0%~100%, 特异度为 82.2%~96.3%。如果用上述 5 项检测, 只要两项达到以上的诊断数值, 就可诊断 HTN。对 43 例 HTN 患者进行上述检测, 有 42 例符合诊断, 敏感度 97.67%。对 63 例非高血压、非肾脏疾病、非 HTN、非糖尿病和非心血管疾病患者进行这 5 项检测, 有 2 例符合 HTN 诊断, 特异度为 96.83%。

### 3 讨论

本研究结果显示尿液的  $\alpha_1$ -MG, CysC, RBP, Kim-1, NAG, TRF 和 NGAL 在高血压患者中有轻度增高, 与国外报道一致<sup>[8-9]</sup>。而尿液的  $\alpha_1$ -MG, CysC, RBP, Kim-1, NAG, TRF, NGAL,  $\beta_2$ -MG, IgG 和 mALB 在 HTN 患者中升高更明显, 与国外报告相符<sup>[10-11]</sup>。其中尿液 mALB, Cys-C, RBP 和 NGAL 上升的结果与国内报告基本相同<sup>[12-13]</sup>。虽然 TRF 分子比 mALB 大, 但是 TRF 通过选择性滤过屏障与排斥性屏障后, 则比 mALB 更易进入尿中, 故尿 TRF 对 HTN 可作早期诊断。另外, 尿 IgG 分子在此 10 项里意义最大, IgG 是通过选择性滤过屏障受损而进入尿液, 它还能判断肾脏疾病的严重程度。

通过两组(以肾小管损伤为主和以肾小球损伤为主)各 5 项标志物的变量间的典型相关分析, 优选出的尿液  $\alpha_1$ -MG, RBP, Kim-1, TRF 和 NGAL 作为诊断 HTN 的最佳检测项目; 这样可以减轻患者的经济负担, 同时也减少了社会的医疗支出。它也是符合现代医学经济学和当前医改政策的要求。所以笔者建议要做大样本调查, 以便得出更好的优选项目来诊断 HTN。

ROC 分析结果显示: 优选出的尿液  $\alpha_1$ -MG, RBP, Kim-1, TRF 和 NGAL 检测, 两种情况下的 10 个 AUC 结果是 0.959 5~0.998 7。两两比较, 18 对无差异, 两对有差异, 总体结果良好, 即对 HTN 的诊断效能都较好, 与国外报道基本相近<sup>[14]</sup>。它们对 HTN 患者不但有满意的诊断价值, 还有较好的预后价值<sup>[15]</sup>。

如果用尿液的  $\alpha_1$ -MG  $\geq 11.6$  mg/L, RBP  $\geq 1.175$  mg/L, Kim-1  $\geq 0.89$   $\mu$ g/L, TRF  $\geq 3.15$  mg/L 和 NGAL  $\geq 98.5$   $\mu$ g/L 联合检测诊断 HTN 患者, 如有两项能达上述诊断数值, 则可诊断为 HTN。敏感度 97.67%, 特异度 96.83%, 诊断符合率是 97.17%。故笔者建议同样做大样本和多中心的调查, 还要循证医学验证, 以得出更好的 HTN 诊断截点。

本研究结果得出: 定期对 5 年以上的高血压患者进行尿液的  $\alpha_1$ -MG, RBP, Kim-1, TRF 和 NGAL 检测, 特别是对高血压控制不佳的患者, 更要经常定期检测上述 5 项尿液生化指标。这样可尽早地发现 HTN 患者, 并进行及时干预治疗, 以防 HTN 患者发展为 ESRD<sup>[16]</sup>。临床应用数年, 结果满意, 值得在基层医院推广应用。

### 参考文献:

- [1] 吴晓静, 王伟铭. 2018 年高血压肾病领域进展 [J]. 中华医学信息导报, 2019, 34 (5) : 20.  
WU Xiaojing, WANG Weiming. Progress in the field of hypertensive nephropathy in 2018 [J]. China Medical News, 2019, 34(5): 20.
- [2] 贝政平, 沈卫峰, 汤如勇. 心血管疾病诊疗标准 [M]. 上海: 上海科学普及出版社, 2013: 257-295.  
BEI Zhengping, SHEN Weifeng, TANG Ruyong. Standard for the diagnosis and treatment of cardiovascular disease [M]. Shanghai: Shanghai Science Popularization Press, 2013: 257-295.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24 (1) : 24-56.  
Writing Group of 2018 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension, Chinese Hypertension League, Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Doctor Association Hypertension Committee, et al. 2018 Chinese guidelines for the management of hypertension [J]. Chin J Cardiovasc Med, 2019, 24(1): 24-56.
- [4] 胡良平. SAS 高级统计分析教程 [M]. 2 版. 北京: 电子工业出版社, 2016: 112-125.  
HU Liangping. SAS advanced statistical analysis tutorial [M]. 2nd Ed. Beijing: Publishing House of Electronics Industry, 2016: 112-125.
- [5] 孙振球, 徐勇勇. 医学统计学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 596-604.  
SUN Zhenqiu, XU Yongyong. Medical statistics [M]. 4th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014: 596-604.
- [6] 邓维斌, 周玉敏, 刘进, 等. SPSS23 统计分析实用教程 [M]. 2 版. 北京: 电子工业出版社, 2018: 302-305.  
DENG Weibin, ZHOU Yumin, LIU Jin, et al. SPSS 23 statistical analysis utility tutorial [M]. 2nd Ed. Beijing: Publishing House of Electronics Industry, 2018: 302-305.
- [7] 胡良平. SAS 常用统计分析教程 [M]. 2 版. 北京: 电子工业出版社, 2015: 404-410.  
HU Liangping. SAS commonly used statistical analysis tutorial [M]. 2nd Ed. Beijing: Publishing House of Electronics Industry, 2015: 404-410.
- [8] OYAGBEMI AA, OMOBOMALE TO, OLA-DAVIES OE, et al. Luteolin-mediated Kim-1/NF-kB/Nrf2 signaling pathways protects sodium fluoride-induced hypertension and cardiovascular complications (下转 112 页)