

结石

基于决策曲线分析血清 Cor、Cys-C 与肾结石患者 ESWL 术后急性肾损伤发生的关系*

阿衣丁·西热牙孜旦¹ 高新¹ 乃比江·毛拉库尔班¹ 阿斯木江·阿不拉¹ 宋光鲁¹

[摘要] 目的:观察肾结石患者血清皮质醇(Cor)、胱抑素 C(Cys-C)表达及其体外冲击波碎石术(ESWL)术后肾损伤发生情况,并基于决策曲线分析血清指标与术后急性肾损伤发生的关系。方法:选取 2018 年 8 月—2021 年 8 月于新疆医科大学第一附属医院接受 ESWL 治疗的 215 例肾结石患者,术后随访 7 d 并评估患者急性肾损伤发生情况,由研究者设计基线资料调查表,详细统计发生组和未发生组基线资料,分析 ESWL 术前血清 Cor、Cys-C 水平与术后急性肾损伤发生的关系,并基于受试者工作特征(ROC)曲线及决策曲线分析术前血清 Cor、Cys-C 水平预测肾结石患者术后发生急性肾损伤的价值。结果:215 例肾结石患者术后随访 7 d,发生急性肾损伤 17 例,占比 7.91%;发生组血肌酐(Scr)、Cor、Cys-C 水平高于未发生组,差异有统计学意义($P < 0.05$);组间性别、年龄、体重指数、结石直径、结石位置、手术时间、结石手术史、长期饮酒史、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、血红蛋白(HGB)比较,差异无统计学意义;回归分析结果显示,Scr、Cor、Cys-C 过高表达均是肾结石患者术后急性肾损伤发生的危险因素($OR > 1, P < 0.05$);绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 Cor、Cys-C 水平预测肾结石患者术后急性肾损伤发生风险的曲线下面积(AUC)均 > 0.7 ,具有一定的预测价值,且联合预测价值较高;绘制决策曲线,结果显示,在阈值 0.06~0.15 及 0.21~1.00 范围内,血清 Cor、Cys-C 水平联合的预测模型预测肾结石患者术后急性肾损伤发生的净收益率高于血清 Cor、Cys-C 单独检测。结论:血清 Cor、Cys-C 水平与肾结石患者术后急性肾损伤发生有关,检测血清 Cor、Cys-C 水平可预测肾结石患者术后急性肾损伤发生风险,且二者联合预测收益率更高。

[关键词] 肾结石;急性肾损伤;体外冲击波碎石术;皮质醇;胱抑素 C

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.11.008

[中图分类号] R692.4 [文献标志码] A

Analysis on relationship between serum Cor, Cys-C and acute renal injury in patients with renal calculi after ESWL based on decision curve

Ayidin · Xireyazidan GAO Xin Naibijiang · Maolakuerban
Asimujiang · Abula SONG Guanglu

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, 830054, China)

Corresponding author: SONG Guanglu, E-mail: 2605661617@qq.com

Abstract Objective: To observe the expression of serum cortisol (Cor), cystatin-C (Cys-C) and the occurrence of renal injury after extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) in patients with renal calculi, and to analyze the relationship between serum indexes and postoperative acute renal injury based on decision curve. **Methods:** From August 2018 to August 2021, 215 patients with renal calculi who underwent ESWL in First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University were selected. The patients were followed up for 7 days and the occurrence of acute renal injury of patients was evaluated. The baseline data questionnaire was designed by the researcher, and the baseline data of the occurrence group and non occurrence group were counted in detail. The relationship between serum Cor and Cys-C levels before ESWL and postoperative acute renal injury was analyzed, and the value of preoperative serum Cor and Cys-C levels in predicting postoperative acute renal injury in patients with renal calculi was analyzed based on receiver operating characteristic (ROC) curve and decision curve. **Results:** Two hundred and fifteen patients with renal calculi were followed up for 7 days. Seventeen cases had acute renal injury, ac-

*基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(No:2018D01C426)

¹新疆医科大学第一附属医院泌尿外科(乌鲁木齐,830054)

通信作者:宋光鲁,E-mail:2605661617@qq.com

引用本文:阿衣丁·西热牙孜旦,高新,乃比江·毛拉库尔班,等.基于决策曲线分析血清 Cor、Cys-C 与肾结石患者 ESWL 术后急性肾损伤发生的关系[J].临床泌尿外科杂志,2022,37(11):841-845,852. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.11.008.

counting for 7.91%. The levels of serum creatinine (Scr), Cor and Cys-C in the occurrence group were significantly higher than those in the non occurrence group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). However, there was no statistical significant difference in gender, age, body mass index, calculi diameter, calculi location, operation time, calculi operation history, long-term drinking history, triglyceride (TG), total cholesterol (TC) or hemoglobin (HGB). The results of regression analysis showed that the overexpression of Scr, Cor and Cys-C were the risk factors of postoperative acute renal injury in patients with renal calculi ($OR > 1$, $P < 0.05$). The ROC curve was drawn, and the results showed that the area under the curve (AUC) of serum Cor and Cys-C levels in predicting the risk of postoperative acute renal injury in patients with renal calculi were > 0.7 , which had certain predictive value, and the combined predictive value was higher. The decision curve was drawn, and the results showed that in the threshold range of 0.06–0.15 and 0.21–1.00, the net benefit rate of the combined prediction model of serum Cor and Cys-C levels in predicting postoperative acute renal injury in patients with renal calculi was higher than that detected by serum Cor and Cys-C alone. **Conclusion:** The levels of serum Cor and Cys-C are related to the occurrence of postoperative acute renal injury in patients with renal calculi, so detection of serum Cor and Cys-C levels can predict the risk of postoperative acute renal injury in patients with renal calculi, especially the joint prediction of the two indexes.

Key words renal calculi; acute renal injury; extracorporeal shock wave lithotripsy; cortisol; cystatin-C

肾结石的发生多与代谢异常、药物等因素有关,可引发患者肾区、上腹部剧烈疼痛,对患者正常工作与生活造成严重影响^[1]。体外冲击波碎石术(extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL)是治疗肾结石的重要手段之一,可有效清除结石,但部分患者术后易发生急性肾损伤,导致肾功能急速下降,不利于预后^[2]。因此,寻找与肾结石患者术后发生急性肾损伤相关的有效指标,并尽早采取有效措施,对降低患者急性肾损伤发生风险、改善预后具有积极意义。尿量、血肌酐(serum creatinine, Scr)为临床诊断、预测急性肾损伤的常用指标,但尿量易受机体容量状态、药物等因素影响,且 Scr 常在肾功能下降 50%后才开始发生明显变化,因此尿量、Scr 无法及时、准确预测急性肾损伤,需探寻其他有效预测指标。皮质醇(cortisol, Cor)为肾上腺皮质束状带分泌的类固醇激素,可反映机体的应激水平,在维持机体内分泌功能的平衡稳定中起着重要作用^[3]。且有研究指出,肾结石患者在输尿管软镜碎石术手术前、后血清 Cor 呈高表达,与术后早期肾损伤的发生密切相关^[4]。胱抑素 C(cystatin C, Cys-C)为机体内所有有核细胞产生的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,仅可经肾脏代谢,在近曲小管被重吸收、降解,能准确反映肾小球滤过率,是肾小球损伤标志物^[5]。研究指出,Cys-C 参与了 ICU 脓毒症患者急性肾损伤的发生与发展^[6]。基于此,本研究旨在分析肾结石患者血清 Cor、Cys-C 水平与 ESWL 术后急性肾损伤发生的关系。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究经我院医学伦理委员批准。选取 2018 年 8 月—2021 年 8 月于我院接受 ESWL 治疗的 215 例肾结石患者为研究对象,患者家属已签署知情同意书。纳入标准:①经泌尿平片检查确诊为肾结石,且肾结石直径 > 1 cm;②均行 ESWL 治疗;③认知功能正常,可配合完成本次研究。排除标

准:①合并凝血功能障碍;②结石定位困难,如肥胖者;③合并肝癌、胃癌等恶性肿瘤;④处于妊娠期;⑤严重心律失常;⑥肾实质疾病所致的肾功能不全;⑦近 1 个月内使用过肾毒性药物。纳入的 215 例肾结石患者中,男 159 例,女 56 例;年龄 31~50 岁,平均 (41.24 ± 2.92) 岁;体重指数(BMI) $17.15 \sim 25.76$ kg/m²,平均 (21.87 ± 0.91) kg/m²;结石直径 1.00~1.62 cm,平均 (1.31 ± 0.10) cm。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 所有患者均行 ESWL 治疗,患者取俯卧位,采用体外冲击波碎石机(型号:HB-ESWL-108G)进行碎石,利用 X 线定位方法,将冲击波焦点聚集于肾结石并粉碎成小块,冲击能量设置为 10 kV,冲击次数为 2500 次。术后,医师指导患者取俯卧位,轻拍患者腰部,促进碎石排出。

1.2.2 术后急性肾损伤评估及分组方法 肾结石患者术后随访 7 d,参照《内科学(第 8 版)》^[7]评估患者急性肾损伤发生情况。若 48 h 内患者肾功能急速下降,血清肌酐绝对值升高超过 $26.5 \mu\text{mol/L}$,或 7 d 内血清肌酐增加至基础值 1.5 倍及以上,或尿量低于 $0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,持续时间超过 6 h。满足上述条件患者即判定为术后发生急性肾损伤,将其纳入发生组,其余患者纳入未发生组。

1.2.3 基线资料收集方法 由研究者设计基线资料调查表,并详细统计患者基线资料,主要包含一般资料:性别(男、女)、年龄、BMI、结石直径、结石位置(肾盂、肾上盏、肾中盏、肾下盏)、手术时间、结石手术史(有、无)、长期饮酒史(有、无)。实验室检查资料:①于术前采集患者空腹静脉血 6 mL,以 $3000 \text{ r}/\text{min}$ 速度离心 10 min,离心半径为 10 cm,取上层血清,应用全自动生化分析仪(型号:A8020)检测 Scr 水平;以 $3000 \text{ r}/\text{min}$ 速度离心 10 min,离心半径为 10 cm,取上层血清,采用放射免疫法检测患者血清 Cor 水平,试剂盒选自上海信帆生物科技有限公司;以 $2500 \text{ r}/\text{min}$ 速度离心 20 min,离心半径

为 10 cm,取上清,采用双抗体夹心酶联免疫法检测患者血清 Cys-C 水平,试剂盒选自上海康朗生物科技有限公司;②术前采集患者空腹静脉血 3 mL,置于装有枸橼酸钠的抗凝管中,应用全自动生化分析仪检测甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC);应用血红蛋白分析仪(型号:QHB-800)检测血红蛋白(hemoglobin, HGB)。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据处理,所有计量资料均采用 Shapiro-Wilk 检验,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间用独立样本 t 检验;计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验;logistic 回归分析血清 Cor、Cys-C 水平及其他指标与肾结石患者术后急性肾损伤发生的关系。绘制受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC),并计算曲线下面积(area under curve, AUC),检验血清 Cor、Cys-C 水平预测肾结石患者术后急性肾损伤发生风险的价值,AUC 值 >0.9 表示预测性能较

高,0.71~0.90 表示有一定预测性能,0.5~0.7 表示预测性能较低, <0.5 表示无预测性能;采用 R4.1.0 统计分析软件和 rmda 软件包,以净受益率为纵坐标,高风险阈值为横坐标,绘制决策曲线,分析血清 Cor、Cys-C 水平联合的预测模型对预测肾结石患者术后急性肾损伤发生的价值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后急性肾损伤发生情况

215 例肾结石患者术后随访 7 d,发生急性肾损伤 17 例,占比 7.91%;未发生急性肾损伤 198 例,占比 92.09%。

2.2 发生组与未发生组基线资料比较

发生组 Scr、Cor、Cys-C 水平高于未发生组,差异有统计学意义($P < 0.05$);组间性别、年龄、BMI、结石直径、结石位置、手术时间、结石手术史、长期饮酒史、TG、TC、HGB 比较差异无统计学意义。见表 1。

表 1 发生组与未发生组基线资料比较

例(%), $\bar{X} \pm S$

项目	发生组(17 例)	未发生组(198 例)	χ^2/t	P
性别			0.053	0.819
男	12(70.59)	147(74.24)		
女	5(29.41)	51(25.76)		
年龄/岁	41.75 \pm 5.29	41.20 \pm 5.07	0.428	0.669
BMI/(kg·m ⁻²)	22.04 \pm 2.58	21.85 \pm 2.17	0.341	0.733
结石直径/cm	1.33 \pm 0.11	1.31 \pm 0.09	0.863	0.389
结石位置			1.279	0.734
肾盂	6(35.29)	68(34.34)		
肾上盏	9(52.94)	89(44.95)		
肾中盏	3(17.65)	32(16.16)		
肾下盏	1(5.88)	9(4.55)		
手术时间/min	33.74 \pm 4.23	34.52 \pm 5.07	0.616	0.539
结石手术史			0.075	0.785
有	4(23.53)	35(17.68)		
无	13(76.47)	163(82.32)		
长期饮酒史			0.170	0.680
有	5(29.41)	68(34.34)		
无	12(70.59)	130(65.66)		
TG/(mmol·L ⁻¹)	4.23 \pm 0.49	4.37 \pm 0.53	1.051	0.295
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.34 \pm 0.51	4.51 \pm 0.57	1.189	0.236
Scr/(μ mol·L ⁻¹)	67.35 \pm 7.23	59.81 \pm 6.14	4.790	<0.001
Cor/(μ g·L ⁻¹)	107.36 \pm 10.28	93.54 \pm 8.85	6.099	<0.001
Cys-C/(μ g·L ⁻¹)	572.21 \pm 51.34	503.67 \pm 47.52	5.672	<0.001
HGB/(g·L ⁻¹)	112.57 \pm 11.63	117.72 \pm 12.74	1.610	0.109

2.3 血清指标与肾结石患者术后急性肾损伤发生关系的回归分析

将肾结石患者术后急性肾损伤发生情况作为因变量(1=发生,0=未发生),将 2.2 中基线资料比较差异有统计学意义的变量作为自变量,逐个纳

入作单因素 logistic 回归分析,后将 P 条件放宽至 <0.2 ,纳入符合条件的变量(Scr、Cor、Cys-C、HGB),建立多因素回归模型分析,结果显示,Scr、Cor、Cys-C 过高表达均是肾结石患者术后急性肾损伤发生的危险因子($OR > 1, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 血清指标与肾结石患者术后急性肾损伤发生关系的回归分析结果

指标	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
常量	-38.221	8.685	19.368	<0.001	—	—
Scr	0.140	0.057	6.021	0.014	1.151	1.029~1.287
Cor	0.155	0.048	10.524	0.001	1.167	1.063~1.282
Cys-C	0.025	0.007	11.596	0.001	1.025	1.011~1.040
HGB	-0.017	0.035	0.246	0.620	0.983	0.918~1.052

2.4 血清 Cor、Cys-C 水平联合预测肾结石患者术后急性肾损伤发生风险的价值分析

将肾结石患者术后急性肾损伤发生情况作为状态变量(1=发生,0=未发生),血清 Cor、Cys-C 水平为检验变量,绘制 ROC 曲线(图 1),结果显示,血清 Cor、Cys-C 水平预测肾结石患者术后急性肾损伤发生风险的 AUC 均>0.7,具有一定的预测价值,且联合预测价值较高。见表 3。

2.5 血清 Cor、Cys-C 水平联合预测肾结石患者术后急性肾损伤发生的决策曲线

以净收益率为纵坐标,高风险阈值为横坐标,绘制决策曲线,结果显示,当高风险阈值为 0.0~1.0 时,净收益率>0,具有临床意义,且高风险阈值越小,净收益率越大;在阈值 0.06~0.15 及 0.21~1.00 范围内,血清 Cor、Cys-C 水平联合的预测模型预测肾结石患者术后急性肾损伤发生的净收益率优于单纯血清 Cor 或 Cys-C 检测。见图 2。

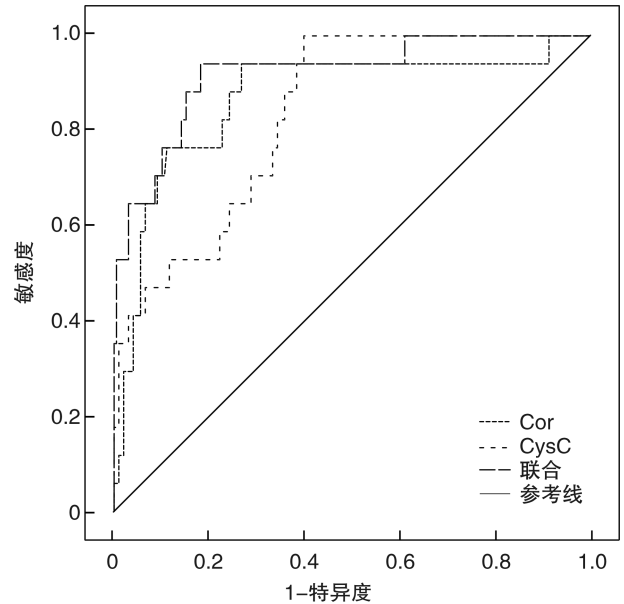


图 1 血清 Cor、Cys-C 水平联合预测肾结石患者术后急性肾损伤发生的 ROC 曲线

表 3 血清 Cor、Cys-C 水平联合预测肾结石患者术后急性肾损伤发生的价值分析结果

指标	AUC	AUC 的 95%CI	P	截点值/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	特异度	敏感度	约登指数
Cor	0.869	0.765~0.972	<0.001	100.415	0.824	0.773	0.597
Cys-C	0.835	0.754~0.915	<0.001	530.235	0.712	0.706	0.418
联合	0.921	0.849~0.992	<0.001	—	0.941	0.818	0.759

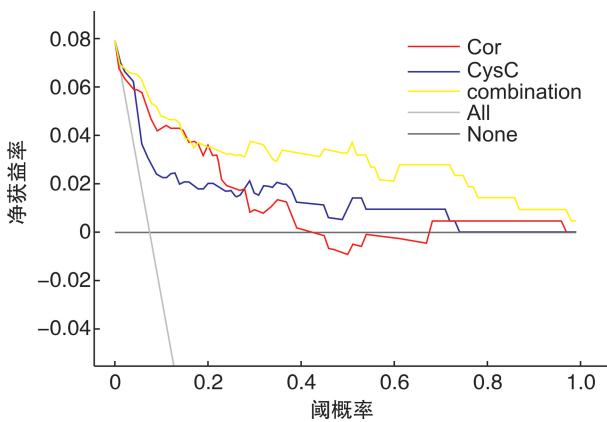


图 2 血清 Cor、Cys-C 水平联合预测肾结石患者术后急性肾损伤发生的决策曲线

3 讨论

ESWL 是一种治疗肾结石的安全、有效的微创手段,主要通过体外碎石机释放高能量冲击波击碎

机体内结石,击碎的结石随尿液排出,达到治疗的目的^[8]。但受冲击波剪切力、氧化应激等因素影响,部分患者术后可能会发生急性肾损伤,严重可危及患者生命。本研究中,215 例肾结石患者术后急性肾损伤的发生率为 7.91%。而有研究显示,肾结石患者经皮肾镜钬激光碎石术后急性肾损伤发生率为 6.70%,与本研究结果存在一定差异,可能与手术方式、样本量有关。说明肾结石患者术后存在一定急性肾损伤发生风险,不利于预后。因此,临床应积极寻找相关有效指标预测肾结石患者术后急性肾损伤发生风险,及时采取防治措施,以减少急性肾损伤的发生。

本研究结果显示,Scr 高表达与肾结石患者术后急性肾损伤的发生有关,分析原因可能为:Scr 可反映机体肾功能状况,Scr 水平升高提示机体肾脏存在严重损伤,会增加肾结石患者术后急性肾损伤发生风险^[9]。然而 Scr 水平的升高一般在肾功能

损伤严重或肾功能损伤 48 h 后,对预测肾结石患者术后急性肾功能损伤具有一定滞后性,不能及时、确切地反映肾功能状况,且 Scr 水平变化可能受性别、BMI、代谢等多种因素影响,不能作为预测急性肾损伤的有效指标^[10]。因此,需寻求其他更为敏感、有效的指标预测肾结石患者术后急性肾损伤发生风险。

研究指出,氧化应激可介导多种慢性疾病的肾损伤过程^[11]。血清 Cor 作为氧化应激指标,可反映机体应激状态,在机体的物质代谢、免疫功能和多种器官的生理功能中发挥重要作用^[12]。据报道,尿路结石术后早期肾损伤患者的血清 Cor 水平呈升高趋势,因此认为血清 Cor 水平与肾功能损伤有关^[13]。Cys-C 为内源性小分子蛋白质,可反映肾小球的滤过功能以及功能变化,且稳定性较好,不受年龄、性别、饮食结果等因素影响^[14]。研究指出,Cys-C 水平升高与肾功能损伤有关,可发现早期肾损伤^[15]。基于上述血清 Cor、Cys-C 水平作用机制,推测二者可能与肾结石患者术后急性肾损伤发生存在一定关联。本研究结果显示,发生组血清 Cor、Cys-C 水平比未发生组高,初步说明血清 Cor、Cys-C 的高表达可能与肾结石患者术后急性肾损伤发生有关,且经 logistic 回归分析进一步证实。简单分析可能的原因:肾脏组织受损后机体肾小球滤过功能减退,可导致机体内激素类相关代谢物质无法经肾脏正常排泄,引起血清 Cor 水平异常升高^[16]。同时,血清 Cor 水平可反映机体氧化应激状态,其高表达可引起体内氧自由基大量增加,加重氧化应激反应,造成组织器官损伤,增加急性肾损伤发生风险^[17]。由此可见,血清 Cor 水平异常升高与肾结石患者术后急性肾损伤发生有关。血清 Cys-C 作为碱性分糖化的分泌性蛋白质,可由体内有核细胞产生并以相对恒定的速率释放入血,能精确反映机体肾小球滤过功能^[18]。若术前肾结石患者的血清 Cys-C 水平异常升高,则表明患者肾小球滤过功能减退,而肾小球滤过功能减退多由肾脏组织损伤所致,进而增加患者术后急性肾损伤发生风险^[19]。且有研究指出,血清 Cys-C 水平与肾脏组织损伤呈正相关。因此,血清 Cys-C 水平升高的肾结石 ESWL 术后患者肾脏组织损伤较为严重,极易发生急性肾损伤。

为验证上述假说,本研究最后绘制 ROC 曲线图,结果显示,血清 Cor、Cys-C 水平预测肾结石患者术后急性肾损伤发生风险的 AUC 均 > 0.7,具有一定的预测价值;绘制决策曲线图,结果显示,在阈值 0.06~0.15 及 0.21~1.00 范围内,血清 Cor、Cys-C 水平联合的预测模型预测肾结石患者术后急性肾损伤发生的净收益高于血清 Cor、Cys-C 单独检测。因此,临床可考虑联合检测肾结石患者血清 Cor、Cys-C 水平,以预测术后急性肾损伤发生风险,且若早期测定肾结石患者血清 Cor、Cys-C 高

表达,建议可给予抗氧化药物治疗,或对减少急性肾损伤发生、改善预后有一定价值。

综上所述,肾结石患者血清 Cor、Cys-C 水平与术后急性肾损伤的发生有关,临床可通过检测肾结石患者血清 Cor、Cys-C 水平预测术后急性肾损伤的发生风险,且血清 Cor、Cys-C 水平联合预测收益率更高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王建喜,李信,李明亮,等. 3D 打印技术联合 PCNL 对肾结石患者清除率及并发症的影响[J]. 临床泌尿外科杂志,2021,36(8):593-597.
- [2] Ng CF, Yee CH, Teoh JYC, et al. Effect of Stepwise Voltage Escalation on Treatment Outcomes following Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy of Renal Calculi: A Prospective Randomized Study [J]. J Urol, 2019,202(5):986-993.
- [3] Slominski AT, Brożyna AA, Tuckey RC. Cutaneous Glucocorticoidogenesis and Cortisol Signaling Are Defective in Psoriasis [J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(8):1609-1611.
- [4] 艾合买提·艾买尔,雷鹏,塔来提·塔依尔,等. 血清皮质醇和促肾上腺皮质激素水平与肾结石患者输尿管软镜碎石术后早期肾损伤的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(2):151-155.
- [5] Garcia-Garcia P, Castejon R, Tutor-Ureta P, et al. Serum cystatin C is associated with kidney function but not with cardiovascular risk factors or subclinical atherosclerosis in patients with Systemic Lupus Erythematosus [J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(12):2709-2717.
- [6] 武道荣,方磊,李睿,等. APACHE II 评分联合血清 RBP 和 Cys-C 在 ICU 脓毒症性急性肾损伤患者中的评估价值[J]. 临床急诊杂志,2021,22(8):563-568.
- [7] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:520-521.
- [8] Junbo L, Yugen L, Guo J, et al. Retrograde Intrarenal Surgery vs. Percutaneous Nephrolithotomy vs. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Lower Pole Renal Stones 10-20 mm: A Meta-analysis and Systematic Review [J]. Urol J, 2019, 16(2):97-106.
- [9] Drosos G, Ampatzidou F, Sarafidis P, et al. Serum Creatinine and Chronic Kidney Disease-Epidemiology Estimated Glomerular Filtration Rate: Independent Predictors of Renal Replacement Therapy following Cardiac Surgery [J]. Am J Nephrol, 2018, 48(2):108-117.
- [10] Wada H, Kanda J, Akahoshi Y, et al. Impact of estimated glomerular filtration rate based on plasma Cystatin-C and serum creatinine levels before allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. Hematology, 2018, 23(5):271-276.
- [11] 杜昌国,叶明宝,燕群峰,等. 体外震波碎石术治疗肾结石后氧化应激与急性肾损伤的关系[J]. 中国临床研究,2018,31(3):343-346.

(下转第 852 页)

- and exercise[J]. *Obes Rev*, 2018, 19(7):1008-1016.
- [7] Lee YHA, Hui JMH, Chan JSK, et al. Metformin use and mortality in Asian, diabetic patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy: A population-based study[J]. *Prostate*, 2022. doi: 10.1002/pros.24443
- [8] Wilson BE, Armstrong AJ, de Bono J, et al. Effects of metformin and statins on outcomes in men with castration-resistant metastatic prostate cancer: Secondary analysis of COU-AA-301 and COU-AA-302 [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 170: 296-304.
- [9] Li H, Xu H, Xing R, et al. Pyruvate kinase M2 contributes to cell growth in gastric cancer via aerobic glycolysis [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215 (6): 152409.
- [10] Zhang H, Feng C, Zhang M, et al. miR-625-5p/PKM2 negatively regulates melanoma glycolysis state [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3):2964-2972.
- [11] 赵晓莹. 联合检测血浆中 PKM2 和 CEA 在人结肠癌中的临床价值[J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(12): 31-23.
- [12] Huang Q, Zhang X. Emerging roles and research tools of atypical ubiquitination [J]. *Proteomics*, 2020, 20(9):e1900100.
- [13] Morale MG, Tamura RE, Rubio IGS. Metformin and Cancer Hallmarks: Molecular Mechanisms in Thyroid, Prostate and Head and Neck Cancer Models [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(3): 357.
- [14] Skuli SJ, Alomari S, Gaitsch H, et al. Metformin and Cancer, an Ambiguous Relationship [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(5): 626.
- [15] Chow E, Yang A, Chung CHL, et al. A clinical perspective of the multifaceted mechanism of metformin in diabetes, infections, cognitive dysfunction, and cancer [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(4): 442.
- [16] Ma T, Tian X, Zhang B, et al. Low-dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2 [J]. *Nature*, 2022, 603(7899): 159-165.

(收稿日期:2022-09-06)

(上接第 845 页)

- [12] Paragliola RM, Corsello A, Troiani E, et al. Cortisol circadian rhythm and jet-lag syndrome: evaluation of salivary cortisol rhythm in a group of eastward travelers [J]. *Endocrine*, 2021, 73(2):424-430.
- [13] 陆怀志, 曾博文. FURL 联合 SMP 治疗上尿路结石患者的疗效及安全性评估 [J]. *河北医药*, 2020, 42(11): 1657-1660, 1664.
- [14] Bevc S, Hojs N, Knehtl M, et al. Cystatin-C as a predictor of mortality in elderly patients with chronic kidney disease [J]. *Aging Male*, 2019, 22(1): 62-67.
- [15] 魏天祥, 崔世红, 陈娟, 等. 血清胱抑素 C、尿 β 2-微球蛋白及随机尿微量白蛋白与肌酐比在妊娠期高血压疾病早期肾损伤中的临床应用 [J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27(10): 766-768.
- [16] 朱焯, 张芑子, 毕艳. 血促肾上腺皮质激素、皮质醇水平及其节律与糖尿病肾病关系的研究 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(6): 597-602.
- [17] 袁晓红, 李鹏, 李雯, 等. 清热解毒化痰汤联合前列腺素 E 对脓毒症致急性肾损伤患者机体氧化应激及血清相关细胞因子水平的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(36): 4042-4046.
- [18] Qiu X, Liu C, Ye Y, et al. The diagnostic value of serum creatinine and Cystatin-C in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: a systematic literature review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 72985-72999.
- [19] Andrade López AC, Bande Fernández JJ, Díaz Corte C. Cystatin-C in estimation of renal function in liver transplantation candidates [J]. *Med Clin (Barc)*, 2020, 155(9): 419-420.

(收稿日期:2022-05-06)