

肾功能指标检测在多发性骨髓瘤患者肾损伤诊断中的应用

翟海军

作者单位: 226400 江苏南通, 如东县人民医院检验科

通信作者: 翟海军, Email: zhaihaijun4018@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.01.012

【摘要】目的 探讨肾功能指标检测在多发性骨髓瘤(MM)患者肾损伤诊断中的应用。**方法** 选择2019年1月—2021年10月如东县人民医院收治的70例MM患者作为观察组,根据国际分期系统(ISS)将观察组患者分为Ⅰ期(22例)、Ⅱ期(36例)、Ⅲ期(12例);另外选择同期本院35名健康体检者作为对照组。采集两组受检者空腹静脉血,采用全自动生化分析仪检测血清胱抑素C(Cys-C)、尿素(Urea)、血肌酐(SCr)以及 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平,比较各组上述指标的差异,分析其对MM患者肾损伤的诊断价值。**结果** 观察组Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG水平均明显高于对照组[Cys-C(mg/L): 2.27 ± 0.56 比 0.83 ± 0.22 , Urea(mmol/L): 8.89 ± 1.23 比 7.02 ± 1.04 , SCr(μ mol/L): 138.35 ± 16.97 比 87.31 ± 11.33 , β_2 -MG(mg/L): 5.46 ± 1.87 比 1.68 ± 0.63 , 均 $P < 0.05$]。不同病情严重程度MM患者的Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG水平比较差异均有统计学意义,且随着病情程度的加重,患者的Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG水平逐渐升高,估算的肾小球滤过率(eGFR)逐渐降低,差异均有统计学意义。70例MM患者中, $eGFR < 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者数为34例(占48.57%)。MM合并肾损伤患者的Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG以及四项指标联合检测的诊断阳性率均明显高于未合并肾损伤患者[Cys-C: 85.29% (29/34) 比 41.67% (15/36), Urea: 67.65% (23/34) 比 22.22% (8/36), SCr: 79.41% (27/34) 比 30.56% (11/36), β_2 -MG: 82.35% (28/34) 比 33.33% (12/36), 四项指标联合: 97.06% (33/34) 比 44.44% (16/36), 均 $P < 0.05$]。Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG诊断MM合并肾损伤的敏感度分别为85.71%、70.00%、80.00%、81.43%,四项指标联合检测诊断MM合并肾损伤的敏感度最高(97.14%)。**结论** Cys-C、Urea、Scr、 β_2 -MG水平可反映MM患者的病情严重程度,且四项指标联合检测有助于MM患者肾损伤的诊断。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 血清胱抑素C; 尿素; 血肌酐; β_2 微球蛋白

Application of renal function indexes in diagnosis of renal injury in patients with multiple myeloma

Zhai Haijun. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Rudong County, Nantong 226400, Jiangsu, China

Corresponding author: Zhai Haijun, Email: zhaihaijun4018@163.com

【Abstract】Objective To investigate the application of renal function indexes detection in diagnosis of renal injury in patients with multiple myeloma (MM). **Methods** A total of 70 patients with MM who were admitted in People's Hospital of Rudong County from January 2019 to October 2021 were selected as the observation group, and according to the international staging system (ISS), the patients in the observation group were divided into stage I (22 cases), stage II (36 cases) and stage III (12 cases). Other 35 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. Fasting venous blood samples were collected from both groups, and the levels of serum cystatin C (Cys-C), Urea, serum creatinine (SCr) and β_2 microglobulin (β_2 -MG) were detected by automatic biochemical analyzer. The differences of the above indexes in each group were compared, and the diagnostic values for renal injury in MM patients were analyzed. **Results** The levels of Cys-C, Urea, SCr and β_2 -MG in the observation group were significantly higher than those in the control group [Cys-C (mg/L): 2.27 ± 0.56 vs. 0.83 ± 0.22 , Urea (mmol/L): 8.89 ± 1.23 vs. 7.02 ± 1.04 , SCr (μ mol/L): 138.35 ± 16.97 vs. 87.31 ± 11.33 , β_2 -MG (mg/L): 5.46 ± 1.87 vs. 1.68 ± 0.63 , all $P < 0.05$]. The levels of Cys-C, Urea, SCr and β_2 -MG in MM patients with different severities were with statistically significant differences; with the aggravation of the disease, the levels of Cys-C, Urea, SCr and β_2 -MG gradually increased, and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) gradually decreased, the differences were statistically significant. Among

70 patients with MM, there were 34 cases (accounting for 48.57%) of patients with $eGFR < 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$. The positive rates of Cys-C, Urea, SCr, β_2 -MG and the combined detection of four indexes in patients with MM complicated with renal injury were significantly higher than those in patients without renal injury [Cys-C: 85.29% (29/34) vs. 41.67% (15/36), Urea: 67.65% (23/34) vs. 22.22% (8/36), SCr: 79.41% (27/34) vs. 30.56% (11/36), β_2 -MG: 82.35% (28/34) vs. 33.33% (12/36), combination of four indexes: 97.06% (33/34) vs. 44.44% (16/36), all $P < 0.05$]. The sensitivities of Cys-C, Urea, SCr and β_2 -MG in the diagnosis of MM complicated with renal injury were 85.71%, 70.00%, 80.00% and 81.43%, respectively. The sensitivity of combined detection of four indexes in the diagnosis of MM complicated with renal injury was the highest (97.14%). **Conclusion** The levels of Cys-C, Urea, SCr and β_2 -MG could reflect the severity of the disease in patients with MM, and the combined detection of the four indexes is helpful for the diagnosis of renal injury in patients with MM.

【Key words】 Multiple myeloma; Serum cystatin C; Urea; Serum creatinine; β_2 Microglobulin

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种恶性血液系统疾病,其发病机制是正常浆细胞转化为恶性骨髓瘤细胞,并迁移和定位到骨髓,在骨髓中产生大量异常免疫球蛋白(单克隆蛋白或M蛋白),从而促进骨病变的形成^[1-2]。据相关医学文献报道,肾功能不全是MM的常见并发症之一,可抑制正常免疫球蛋白的生成,增加细菌性感染的风险,是患者预后不良的独立危险因素^[3]。血肌酐(serum creatinine, SCr)是目前临床普遍用于评估肾功能损伤程度的生化指标,但单纯检测SCr反映肾损伤的敏感度较低。近年来有研究表明,血清胱抑素C(cystatin C, Cys-C)、尿素(Urea)、 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)水平与MM早期肾损伤关系密切^[4]。本研究选择2019年1月—2021年10月如东县人民医院收治的70例MM患者作为观察组,另外选择本院同期35名健康体检者作为对照组,检测两组Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG水平,旨在分析上述指标对MM患者肾损伤的诊断价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2019年1月—2021年10月本院收治的70例MM患者作为观察组,根据国际分期系统(international staging system, ISS)^[5],将观察组患者分为I期(22例),II期(36例),III期(12例);另外选择本院同期35名健康体检者作为对照组。

1.1.1 纳入标准 ①符合中国医师协会血液科医师分会制定的《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订)》^[6]中MM的诊断标准并经骨髓涂片及活检确诊;②年龄 ≥ 20 岁;③患者及家属知情并签署同意书。

1.1.2 排除标准 ①合并其他免疫系统、血液系统疾病或恶性肿瘤;②合并心脑血管疾病;③存在慢性肾病、糖尿病、泌尿系统感染等导致的肾损伤。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会审批(审批号:2022002),所有检测和治疗均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 检测方法 两组受检者均于入院时采集空腹静脉血3 mL,以3 000 r/min离心15 min后留取上层血清,保存于冰箱中待测。采用HITACHI 7600全自动生化分析仪测定Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG。MM诊断标准:Cys-C $>1.55 \text{ mg/L}$, Urea $>7.14 \text{ mmol/L}$, SCr $>109 \mu\text{mol/L}$, β_2 -MG $>3.0 \text{ mg/L}$ 。

1.3 肾损伤诊断标准 根据患者性别、年龄、SCr水平、体表面积等参数,运用慢性肾脏疾病流行病学协作组(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI)公式^[7]计算估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR),当 $eGFR < 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时,判断为合并肾损伤。计算公式见表1。

表1 肾损伤诊断CKD-EPI公式

性别	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	CKD-EPI公式 [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]
女性	≤ 62	$eGFR = 144 \times (\text{SCr}/62) - 0.329 \times (0.993)^{\text{Age}}$
	> 62	$eGFR = 144 \times (\text{SCr}/62) - 1.209 \times (0.993)^{\text{Age}}$
男性	≤ 80	$eGFR = 144 \times (\text{SCr}/80) - 0.411 \times (0.993)^{\text{Age}}$
	> 80	$eGFR = 144 \times (\text{SCr}/80) - 1.209 \times (0.993)^{\text{Age}}$

注:CKD-EPI为慢性肾脏疾病流行病学协作组,SCr为血肌酐,eGFR为估算的肾小球滤过率,Age为年龄

1.4 统计学方法 采用SPSS 24.0统计学软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以例数或率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组患者的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。见表2。

表 2 观察组和对照组的一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (月, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
对照组	35	18	17	53.22 $\pm$ 7.12	
观察组	70	38	32	53.29 $\pm$ 8.34	10.14 $\pm$ 3.14

注:空白代表无此项

2.2 两组肾功能指标水平比较 观察组 Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 观察组与对照组肾功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	Cys-C (mg/L)	Urea (mmol/L)	SCr (μ mol/L)	β_2 -MG (mg/L)
观察组	70	2.27 $\pm$ 0.56	8.89 $\pm$ 1.23	138.35 $\pm$ 16.97	5.46 $\pm$ 1.87
对照组	35	0.83 $\pm$ 0.22	7.02 $\pm$ 1.04	87.31 $\pm$ 11.33	1.68 $\pm$ 0.63
<i>t</i> 值		14.630	7.716	16.073	11.610
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:Cys-C 为胱抑素 C, Urea 为尿素, SCr 为血肌酐, β_2 -MG 为 β_2 微球蛋白

2.3 不同病情程度 MM 患者的肾功能指标水平比较 单因素方差分析结果显示,不同病情程度 MM 患者的 Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG 水平比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);且随着病情程度的加重,MM 患者的 Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG 水平均逐渐升高,eGFR 逐渐降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同病情严重程度 MM 患者肾功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

ISS 分期	例数 (例)	Cys-C (mg/L)	Urea (mmol/L)	SCr (μ mol/L)
I 期	22	1.03 $\pm$ 0.24	7.29 $\pm$ 1.22	90.54 $\pm$ 10.32
II 期	36	1.57 $\pm$ 0.27	8.58 $\pm$ 1.21	121.47 $\pm$ 16.39
III 期	12	3.19 $\pm$ 0.67	10.56 $\pm$ 1.63	167.64 $\pm$ 20.97
<i>F</i> 值		142.840	24.992	94.341
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

ISS 分期	例数(例)	β_2 -MG(mg/L)	eGFR [mL/(min $\cdot$ 1.73 m ²)]
I 期	22	3.19 $\pm$ 0.59	114.28 $\pm$ 15.14
II 期	36	5.28 $\pm$ 1.47	101.24 $\pm$ 10.35
III 期	12	7.54 $\pm$ 1.52	91.49 $\pm$ 9.43
<i>F</i> 值		47.088	15.693
<i>P</i> 值		0.000	0.000

注:MM 为多发性骨髓瘤,ISS 为国际分期系统,Cys-C 为胱抑素 C, Urea 为尿素, SCr 为血肌酐, β_2 -MG 为 β_2 微球蛋白, eGFR 为估算的肾小球滤过率

2.4 肾功能指标诊断 MM 合并肾损伤的阳性率 70 例 MM 患者中,有 eGFR < 90 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²) 的患者 34 例(占 48.57%),MM 合并肾损伤患者的 Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG 及四项指标联合检测的阳性率均明显高于未合并肾损伤患者,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 5。

表 5 Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG 单独及联合检测诊断 MM 合并肾损伤的阳性率比较

组别	例数 (例)	阳性率[%(例)]		
		Cys-C	Urea	SCr
MM 合并肾损伤	34	85.29(29)	67.65(23)	79.41(27)
MM 未合并肾损伤	36	41.67(15)	22.22(8)	30.56(11)
χ^2 值		14.255	14.623	16.073
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

组别	例数(例)	阳性率[%(例)]	
		β_2 -MG	联合检测
MM 合并肾损伤	34	28(82.35)	33(97.06)
MM 未合并肾损伤	36	12(33.33)	16(44.44)
χ^2 值		16.818	23.050
<i>P</i> 值		0.000	0.000

注:Cys-C 为胱抑素 C, Urea 为尿素, SCr 为血肌酐, β_2 -MG 为 β_2 微球蛋白, MM 为多发性骨髓瘤

2.5 Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG 单独及联合检测对 MM 合并肾损伤的诊断效能 Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG 诊断 MM 合并肾损伤的敏感度分别为 85.71%、70.00%、80.00%、81.43%,四项指标联合检测的敏感度最高,为 97.14%。见表 6。

表 6 Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG 单独及联合检测对 MM 肾损伤的诊断效能

指标	AUC	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)
Cys-C	0.735	0.681 ~ 0.842	85.71	54.29	75.24
Urea	0.752	0.651 ~ 0.837	70.00	71.48	80.00
SCr	0.748	0.670 ~ 0.804	80.00	74.29	78.10
β_2 -MG	0.763	0.642 ~ 0.865	81.43	77.14	80.00
联合检测	0.816	0.786 ~ 0.956	97.14	57.14	83.81

注:Cys-C 为胱抑素 C, Urea 为尿素, SCr 为血肌酐, β_2 -MG 为 β_2 微球蛋白, MM 为多发性骨髓瘤, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

肾功能衰竭是 MM 的严重并发症,最常表现为淀粉样变性或轻链沉积病^[8]。在大多数情况下,肾损伤是由轻链蛋白的积聚和沉淀引起的,轻链蛋白在远端小管中形成管型,导致肾梗阻。此外,骨髓瘤轻链蛋白对近端肾小管也有直接毒性,进一步加重肾功能障碍^[9]。因此,对 MM 患者进行肾损伤诊断意义重大。

本研究通过检测观察组与对照组 Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG 水平来判断 MM 患者的肾损伤程度,结果显示,观察组 Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义;不同病情严重程度 MM 患者的 Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG 水平比较差异均有统计学意义;且 ISS 分期越高,随着病情程度的加重,患者的 Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG

水平均逐渐升高, eGFR 逐渐降低, 差异均有统计学意义。以上结果表明, 与健康人群相比, MM 患者普遍存在肾功能指标异常, 且随着病情加重, 肾功能指标异常越显著, 亦推测可能与肾损伤有关, 这与邵雯和周晓霜^[10]的研究结果相符。

Cys-C 是一种小分子蛋白质, 是半胱氨酸蛋白酶家族的成员, 可由所有有核细胞产生。在正常情况下, 血清中的 Cys-C 几乎完全被肾小球过滤, 大部分被近端肾小管细胞分解代谢。由于血清 Cys-C 水平与 eGFR 密切相关, 且生物学变异性小, 具有较高的检测敏感度和特异度, 因此血清 Cys-C 已被作为反映肾功能的内源性标志物^[11-13]。当 MM 患者肾脏受损后, Cys-C 会因无法被吸收而在体内大量积聚, 水平明显上升, 因此本研究中观察组血清 Cys-C 水平明显高于对照组, 且随着病情程度的加重, Cys-C 水平也逐渐升高。

β_2 -MG 与 Cys-C 一样, 在健康人体中可通过肾小球滤过作用并被重吸收, 由于 MM 患者肾功能受损, 导致 β_2 -MG 无法被滤过, 因此血清中 β_2 -MG 水平升高^[14]。进一步分析发现, Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG 诊断 MM 合并肾损伤的敏感度分别为 85.71%、70.00%、80.00%、81.43%, 四项指标联合检测的诊断敏感度最高, 为 97.14%。除 Cys-C 外, 临床上 Urea、SCr 的检测亦主要用于肾功能评价, 前者为蛋白质代谢后的产物, 由肝脏合成; 后者是肌肉组织中的肌酸与磷酸肌酸的代谢产物。二者通常对早期肾损伤的敏感度较低, 当血清 Urea、SCr 水平明显异常时, 往往提示肾损伤程度较严重, 且其血清水平易受到患者饮食、运动与肾排泄能力等的干扰^[15-17], 因此 Urea、SCr 的诊断敏感度低于 Cys-C 及 β_2 -MG。

综上所述, Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG 水平可反映 MM 患者病情严重程度, 且四项指标联合检测有助于对 MM 患者合并肾损伤的诊断。本研究还存在一些不足之处: ① 研究样本量较少, 结果可能存在一定偏倚; ② Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG 检测的阳性结果根据本地区临床数据进行判断, 可能与相关文献中的标准有一定差别; ③ 限于实验条件, 所研究的评价指标可能对实验结果有一定影响。希望将来可进行多中心、大样本的前瞻性研究, 以便更清楚地阐述 Cys-C、Urea、SCr、 β_2 -MG 单独及联合检测对 MM 患者的临床价值。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 JOSHUA D E, BRYANT C, DIX C, et al. Biology and therapy of multiple myeloma [J]. Med J Aust, 2019, 210 (8): 375-380. DOI: 10.5694/mja2.50129.
- 2 陈文萃, 李婷. 多发性骨髓瘤的诊断和治疗进展 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28 (1): 78-82. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2019.01.017.
- 3 王芳, 吴歌, 张珊珊, 等. 多发性骨髓瘤合并肾损害患者临床及病理特征分析 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2019, 54 (4): 631-634. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2018.09.136.
- 4 杨敏. 多发性骨髓瘤患者血清 Cys-C、Urea、Scr 及 β_2 -MG 水平检测及其临床意义 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26 (3): 506-510. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2019.03.035.
- 5 陈海敏, 韦苇, 彭嵘, 等. R-ISS 分期系统在初发 412 例多发性骨髓瘤中的临床应用 [J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27 (1): 110-114. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2019.01.018.
- 6 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订) [J]. 中华内科杂志, 2017, 56 (11): 866-870. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.11.021.
- 7 苏超, 张桂霞, 王瑞峰, 等. CKD-EPI 方程估算中国慢性肾脏病患者肾小球滤过率的适用性评价 [J]. 中华疾病控制杂志, 2013, 17 (7): 621-624. DOI: CNKI:SUN:JBKZ.0.2013-07-023.
- 8 RYSAVA R. Renal failure in multiple myeloma and its treatment [J]. Vnitr Lek, 2020, 66 (7): 425-431. DOI: 10.36290/vnl.2020.122.
- 9 BRIDOUX F, LEUNG N, BELMOUZA M, et al. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma [J]. Kidney Int, 2021, 99 (3): 570-580. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.010.
- 10 邵雯, 周晓霜. 合并肾功能损害的多发性骨髓瘤患者临床特征分析 [J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20 (4): 282-286. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2020.04.004.
- 11 樊新晶. 胱抑素 C 在肾脏疾病诊断中的应用研究 [J]. 实用检验医师杂志, 2021, 13 (1): 19-21. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.01.007.
- 12 桑卓琦, 王丹, 张泽, 等. 慢性肾小球肾炎患者血清 HGF、Cys-C、TAFI 水平变化及其临床诊断价值 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19 (14): 2707-2711. DOI: CNKI:SUN:SWCX.0.2019-14-022.
- 13 王精文, 张欢, 赵冠杰, 等. NT-pro BNP 联合 Cys-C 评估慢性肾脏病患者心功能的价值 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24 (10): 1598-1601. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2020.10.005.
- 14 费晓莉, 章帆, 张开基, 等. IL-32、Cys-C 和 β_2 -MG 在多发性骨髓瘤患者外周血中的表达 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2021, 43 (3): 30-35. DOI: 10.13718/j.cnki.xdjk.2021.03.005.
- 15 宋斌, 陈雁, 张荣耀, 等. 血清 Cys-C、Cr 及 LDH 水平变化诊断多发性骨髓瘤早期肾损伤的价值 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26 (21): 3471-3474. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.21.031.
- 16 王金英. 血清胱抑素 C 和尿液肾损伤分子-1 检测对妊娠期高血压患者早期肾损伤的诊断价值 [J]. 临床研究, 2021, 29 (12): 119-122.
- 17 黄思华, 吴锡信. 肌酐全年龄阶段新公式在慢性肾脏病患者中的临床应用研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (9): 877-881. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.09.011.

(收稿日期: 2022-01-20)

(本文编辑: 邵文)