

## 肌酐作为生物标志物在疾病诊断及药物评价方面的研究进展

李榕<sup>1</sup>, 王亮<sup>2</sup>, 钱豪英<sup>1</sup>, 张凤<sup>3</sup>, 董博然<sup>2</sup>, 舒薇<sup>1\*</sup>

1. 上海市静安区闸北中心医院, 上海 200070

2. 上海中医药大学 中药研究所, 上海 201203

3. 第二军医大学长征医院 药学部, 上海 200003

**摘要:** 肌酐作为一种高效的肾功能生物标志物, 已在临床上被广泛用于肾病的诊断以及对肾脏相关药物的评价。肌酐亦在其他系统疾病诊断、尿样中待检测物质的校准以及机能评定方面有一定作用。对肌酐的临床应用进行综述, 并着重介绍了肌酐在肾病诊断, 以及对肾脏相关药物的药效和不良反应评价的应用, 并展望了肌酐在临床诊断、药物评价等方面的应用前景。

**关键词:** 肌酐; 生物标志物; 肾病; 药物评价

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 09-2007-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.09.030

## Research progress of creatinine as biomarkers in disease diagnosis and drug evaluation

LI Rong<sup>1</sup>, WANG Liang<sup>2</sup>, QIAN Haoying<sup>1</sup>, ZHANG Feng<sup>3</sup>, DONG Boran<sup>2</sup>, SHU Wei<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Zhabei Central Hospital of Shanghai Jing'an District, Shanghai 200070, China

2. Institute of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

3. Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China.

**Abstract:** As a highly effective biomarker of kidney function, creatinine has been used clinically in the diagnosis of kidney disease and the evaluation of kidney-related drugs. It is also useful in the diagnosis of other systemic diseases, the calibration of substances to be tested in urine samples, and the assessment of function. This article reviews the clinical applications of creatinine and highlights the use of creatinine in the diagnosis of kidney disease and in the evaluation of the efficacy and adverse effects of kidney-related drugs, and concludes that creatinine has a promising future in clinical diagnosis and drug evaluation.

**Key words:** creatinine; biomarkers; nephropathy; drug evaluation

血清肌酐(serum creatinine)作为肾功能最常用的生物标志物而受到广泛关注, 人体内肌酐(creatinine, 分子式 $C_4H_7N_3O$ )分为内源性肌酐和外源性肌酐。内源性肌酐主要来源为肌肉代谢时脱羧酸反应的产物, 而外源性肌酐则主要来自于肉类食物的代谢产物<sup>[1]</sup>。肌酐经过肾小球滤过后不会被肾小管重吸收, 因此比起尿素而言可以更好地作为定量检测肾小球滤过率即肾脏排泄功能的生物标志物。

周碧燕等<sup>[2]</sup>总结了包括碱性苦味酸法、酶法等血清肌酐检测的方法以及不同方法、不同性别的人群血清肌酐的正常范围值; Pavlakou等<sup>[3]</sup>总结了现有的一些急性肾损伤的生物标志物, 除肌酐外还有中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、肾损伤分子-1、金属蛋白酶组织抑制因子-2等。目前少有对可以使用肌酐作为生物标志物的疾病及其他临床应用进行归纳总结, 因此本文归纳了可使用肌酐作为生物标志物的疾病诊断, 并总结肌酐在其他系统疾病

收稿日期: 2021-04-14

基金项目: 国家自然科学基金重点资助项目(81830109)

第一作者: 李榕(1996—), 男, 药师, 研究方向为临床真实世界药学研究。Tel: (021)52787282 E-mail: 1225793698@qq.com

\*通信作者: 舒薇(1971—), 女, 主任药师, 研究方向为医院药事管理, 临床真实世界药学研究。Tel: (021)56628584-3410

E-mail: shuwei666@126.com

以及药物评价中的运用,旨在整理肌酐在疾病诊断及药物评价两方面的研究进展,为临床正确诊断肌酐相关疾病、减少药物肾损伤做出贡献,并切实减轻患者负担,减少相关误诊和药物不良反应给患者带来的困扰。

## 1 肌酐在疾病诊断方面的应用

生物标志物一般指可以作为客观测定或是评价普通生理或病理或治疗过程中的特征的生化指标,通过对生物标志物进行测定,可知患者疾病进程<sup>[4]</sup>。近年来检测特定种类疾病的特异性生物标志物,已经成为疾病的鉴定、早期诊断及预防、治疗过程中极为重要的一环。目前生物标志物的研究热点主要集中在寻找和发现有价值的生物标志物。

### 1.1 肾脏相关疾病

血肌酐水平能较准确反映肾小球的滤过功能,因此已成为临床上常见的肾功能指标<sup>[5]</sup>,如改善全球肾脏病预后(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)规定了急性肾损伤的诊断标准为满足以下条件之一:48 h内,血清肌酐上升超过0.3 mg/dL;血清肌酐在7 d内升高超过基线1.5倍;尿量持续6 h以上小于0.5 mL/(kg·h),且同时排除尿路梗阻和其他会导致尿量减少的疾病<sup>[6]</sup>。同时建议慢性肾脏病应当每年至少检测1次尿白蛋白和血肌酐<sup>[7]</sup>。可以看出,肌酐在诊断急性肾损伤、慢性肾损伤等肾脏疾病中起到了至关重要的作用。

临床上肾病可以按病因大致分为原发性肾病和继发性肾病。原发性肾病是指肾脏本身病变导致的疾病,如特发性膜性肾病、IgA肾病、急性肾小球肾炎、慢性肾小球肾炎等。特发性膜性肾病是成人肾病综合征的一个常见病因,可见肾小球毛细血管袢上皮侧有大量免疫复合物沉积,是最常见的与恶性肿瘤相关的肾小球疾病。有研究人员发现伴有癌症的膜性肾病患者血清肌酐要显著高于原发性膜性肾病患者<sup>[8]</sup>,可以一定程度上辨别是否有潜在的恶性肿瘤。IgA肾病指肾小球系膜区发生IgA或伴有其他免疫球蛋白沉积的疾病,IgA肾病患者血清肌酐值随病理类型分级的升高,呈上升趋势<sup>[9]</sup>,即肌酐值可以反映IgA肾病严重程度。

继发性肾病主要是指由其他疾病间接导致的肾脏损伤,如糖尿病肾病、狼疮性肾炎、心力衰竭性肾损害等。糖尿病肾病是糖尿病病人最严重的并发症之一,因其会引起复杂的代谢紊乱,使得治疗极为困难,因此早期诊断对于延缓病情有重大意义,朱清红等<sup>[10]</sup>发现血清肌酐、血尿素、血清胱抑素

C、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白及血清补体C1q对早期诊断糖尿病肾病有帮助。狼疮性肾炎指系统性红斑狼疮引起的肾脏损害,其发病与免疫复合物、免疫细胞、细胞因子等免疫系统异常有关,陈莎莎等<sup>[11]</sup>研究表明,当血清肌酐>256.4 μmol/L的狼疮性肾炎患者预后较差,肾脏存活率低。

尿肌酐被广泛应用于尿中其他生物标志物的校准。由于肌酐在肾小球滤过后不会再次被重吸收,故可作为定量检测肾小球滤过率即肾脏排泄功能的生物标志物,24 h留尿可以准确地反映尿中生物标志物的量,可是在实际操作中,有时难以做到长时间尿样的收集,且保存时影响因素较多,因此可以使用随机尿样中的生物标志物与肌酐比值来作为检测指标,这样能更方便有效地反映患者的真实情况且取样较为便利。其中最为常见的是尿微量白蛋白/肌酐比值,比起单独检测肌酐能更好地反映早期糖尿病肾病等早期肾损伤。已有报道的可以使用肌酐作校正的生物标志物还有尿素氮<sup>[12]</sup>、尿酸<sup>[13]</sup>等。

可见肌酐对于多种不同类型的肾脏相关疾病,及其他疾病伴有肾损伤的疾病,都可以作为有效的检测指标,并且可以作为尿中物质的校准指标。这是由于肌酐在体内生成速率相对稳定,而其清除率则与肾功能高度相关,当肾功能受到影响时,便能很快地通过肌酐反映出来。

### 1.2 其他疾病

除了肾脏相关疾病,近年来也有不少研究指出,一部分与肾脏无关的疾病也可以使用肌酐来作为生物标志物。

**1.2.1 癌症** 癌症是一类严重危害人类健康的疾病,已有报道证明肌酐可以作为肾癌的生物标志物,联合miR-27b与血肌酐和胱抑素C诊断肾癌灵敏度为85.7%,特异度为87.5%<sup>[14]</sup>。对部分其他癌症,肌酐也有指示作用,韦莉等<sup>[15]</sup>发现血清肌酐和尿酸会在胰腺癌患者样本中降低,虽然两者均不能单独诊断胰腺癌,但两者比值则可以反映胰腺癌患者体内的抗氧化能力,进而从侧面进行诊断;孙海燕等<sup>[16]</sup>经多元逐步回归分析发现肌酐与胃癌因性疲乏具有负相关性,推测这是由于肌酐与蛋白质代谢和能量代谢之间的关联。

**1.2.2 精神疾病** 随着社会的发展,精神健康越来越受到人们的重视。过去人们认为精神疾病完全由心理因素引起,但随着研究深入,发现遗传因素以及环境伤害等会对大脑结构或功能产生影响,进

而引发精神疾病。因此生物标志物也可对精神疾病进行对应的诊断。目前肌酐已被报道可以作为自闭症谱系障碍<sup>[17]</sup>、双相情感障碍<sup>[18]</sup>等精神疾病的生物标志物。

**1.2.3 神经系统疾病** 神经系统疾病指的是发生在中枢神经系统、周围神经系统以及自主神经系统的疾病,以感觉、运动、意识以及自主神经功能障碍为主要特征。杨光等<sup>[19]</sup>通过研究发现患者尿素氮、肌酐和尿蛋白水平与帕金森评定量表评分呈正相关关系,可以有效预测帕金森发病及病情进程。

**1.2.4 炎症** 炎症是机体对外界刺激的一种免疫反应,慢性炎症多为急性炎症发展而来,其会导致患者长期慢性疼痛,生活质量下降,也有研究指出部分慢性炎症可能诱发癌症。吴伟红等<sup>[20]</sup>发现类风湿关节炎患者血肌酐和尿酸下降时,炎症水平较高。王宇等<sup>[21]</sup>研究发现肌酐与新生儿坏死性小肠结肠炎严重程度正相关,而与其预后负相关。

**1.2.5 心血管疾病** 心血管疾病已成为全球性公共卫生问题,由于生活水平的提高,中国心血管病患病率处于持续上升阶段,在各类疾病死因中心血管病死亡率居于首位<sup>[22]</sup>。大多数的心血管疾病最终都会导致心力衰竭,进而导致患者死亡等心血管不良事件。陈继英等<sup>[23]</sup>经 Logistic 多因素分析得出脂联素、血清肌酐、血清胱抑素 C 是血液透析患者合并心血管事件的独立危险因素是之一。

**1.2.6 肝病** 乙肝的病原体为乙肝病毒,临床症状包括恶心、乏力、腹胀、肝区疼痛等,具有一定传染性。倪文等<sup>[24]</sup>发现乙肝肝纤维化患者肝血流量与血肌酐水平呈负相关,其推测是由于乙肝病程中肝肾功能互相促进损伤所致。

**1.2.7 重金属中毒** 重金属中毒是指重金属元素或其化合物引起蛋白质结构不可逆改变而导致的一种中毒,可以通过血液或是尿液来进行检测。同前文提到的肌酐可以校正尿液中的其他肾脏生物标志物,肌酐同样可以对许多尿液中的重金属检测进行校准,如尿镉<sup>[25]</sup>、尿汞<sup>[26]</sup>等。

## 2 药物评价

肌酐作为生物标志物,在药物疗效评价、药物不良反应评价等方面均有应用。

### 2.1 药物疗效评价

由于肌酐清除率可以直接反应肾小球滤过功能,其可以在一定程度上反映肾损伤情况,因此肌酐在临床上亦被用于对肾病药物治疗情况及肾脏药物不良反应程度的测定。

当肾损伤时,肌酐值会迅速上升,反之当肌酐值降低时,意味着药物起到了治疗肾脏疾病或是改善病症的作用。陈丽等<sup>[27]</sup>通过比较患者治疗前与治疗3个月的血清肌酐、血清白蛋白、24 h 尿蛋白水平来评价他克莫司治疗膜性肾病的疗效,在药物治疗后,患者血清肌酐、24 h 尿蛋白水平显著下降,而血清白蛋白则显著上升,证明他克莫司对特发性膜性肾病疗效确切。衡红军等<sup>[28]</sup>将血钾、血肌酐等作为生物标志物衡量治疗高血压的效果,得出苯磺酸左旋氨氯地平联合缬沙坦比单用前者能降低更多血肌酐浓度,疗效更佳。

### 2.2 药物不良反应评价

许多药物如庆大霉素、吡喹酮<sup>[29]</sup>以及部分草药如马兜铃<sup>[30]</sup>等都能造成肾损害,因此需要特定的指标来评价肾损伤以避免对患者的伤害,而肌酐也能对药物造成的肾损伤作出指示作用。有研究通过建立血清肌酐动力学模型<sup>[31]</sup>,来模拟暴露于布洛芬的极低出生体质量新生儿肾功能受影响及恢复情况。另有研究人员使用帕博利珠单抗治疗肿瘤,患者血清肌酐在治疗期间升高,肾活检显示 IgA 肾病,停止治疗2个月后,肾功能仍未改善,重新开始治疗后,血清肌酐波动约为原始基线的1.4倍<sup>[32]</sup>。由此可见在使用可能对肾脏造成损害的药物时应随时监测血肌酐值,以确保患者用药安全。造影剂肾病是由于造影剂含碘量高,且在体内以原形代谢,使得脱水时其肾内浓度增高,进而导致肾损害甚至急性肾衰竭的一种不良反应。研究发现血清胱抑素 C 和血清肌酐可以用于使用造影剂的手术后来评估患者的肾损伤情况<sup>[33]</sup>。

西洛他唑是一种抗血小板药物,其不良反应包括出血、肝损伤等,但目前对其肾损伤了解不多。Hisato 等<sup>[34]</sup>发现1例因急性肾损伤而住院的患者血清肌酐升高,尿液显示血尿、蛋白尿和 $\beta$ -2 微球蛋白增加,诊断其为西洛他唑诱导的急性肾小管间质肾炎,在停药并治疗后其血清肌酐、尿蛋白等指标恢复正常。由此可见,在不确定药物是否对肾脏有损伤作用时,可以通过肌酐及时快速地进行判断。

### 3 结语

肌酐作为常用的生物标志物,已被临床广泛地应用于肾功能等相关疾病的诊断,通过总结肌酐作为生物标志物相关研究的文献可知,肌酐具有成为除肾病之外的生物标志物的潜力。同时肌酐在肾病药物的临床评价中也有一定作用。此外,由于肌酐由肌酸与磷酸肌酸代谢生成,因此其与细胞功能



和肌肉质量密切相关,使得其在临床还可用于反映骨骼肌质量缺乏的患者的身体情况<sup>[35]</sup>或对运动员身体机能进行评定。

### 3.1 其他肾功能生物标志物

胱抑素C、肾损伤分子-1等分子在多种不同类型肾相关疾病内都与肌酐共同表达<sup>[36-38]</sup>。胱抑素C代谢类似于肌酐,其生成相对稳定,且只通过肾小球滤过而被清除,因此也可以准确反映肾功能<sup>[39]</sup>;肾损伤分子-1在健康人的肝脏、肾脏、脾脏内都有微量的表达,而在损伤后再生的肾脏近曲小管上皮细胞中其表达则会显著增强,从而使得其能灵敏、特异地反映肾损伤<sup>[40]</sup>。由此可见,胱抑素C、肾损伤分子-1等生物标志物或许可以检测其他有关肾损伤的疾病以及肌酐可检测的其他系统疾病,或可作为未来研究的方向之一。

### 3.2 肌酐作为生物标志物在肾病以外疾病中的应用前景

肌酐对多种肾病之外的不同系统的疾病亦具有诊断或是检测治疗、疾病愈后或是危重情况的功能。这些疾病也有其他的生物标志物,肌酐也有作为生物标志物可检测的除肾病之外疾病的生物标志物的潜力。因此临床上当肌酐指标提高时,也要考虑肾脏以外其他疾病的可能性。有部分疾病会使血清肌酐值下降,可能会干扰医生对患者肾功能的判断。另外部分药物与内源性物质对肌酐检测的临床主要使用的方法,即苦味酸法和酶法有相当程度的干扰,如血液中丙酮酸、胆红素等对苦味酸法有正干扰<sup>[41]</sup>、羟苯磺酸钙对酶法中的肌氨酸氧化酶法会产生负干扰等<sup>[42]</sup>。同时部分药物如甲氧苄啶、索拉菲尼等会通过竞争性抑制来升高血清肌酐。因此使用肌酐作为生物标志物时,不能仅仅依靠肌酐值来判断,而是应该通过联系其他病理生理指标进行综合判断。此外,部分疾病致病机制还不是完全清楚,也许可以从肌酐代谢-能量代谢的角度入手,开辟一条新的思路。

### 3.3 肌酐在药物评价中的作用

肌酐对部分药物尤其是肾脏疾病药物药效有一定指示作用,这是由于药品改善肾功能后,肌酐清除率上升,使得血清肌酐快速降低至正常水平。肌酐在其他系统疾病诊断方面也有一定作用,因此肌酐或可以对这些疾病相关的药物疗效作出一定推断,而目前这方面研究较为少见,可以作为未来研究的方向。药物性肾损伤已经成为一个严重的医疗问题,尤其是许多老年患者本身肾脏欠佳又同

时使用多种肾代谢药物加重肾脏负担,肌酐亦可以对药物造成的肾损伤作出快速指示,进而可以让医生或药师及时调整患者用药,避免对肾脏造成不可逆的后果。对于一些肾脏相关副作用尚不明确的药物,患者血清肌酐升高也可以提示医生其或会造成肾损伤。

### 3.4 肌酐作为生物标志物的研究前景

目前对肌酐的研究主要集中于肾病的生物标志物检测,以及使用其他更有效或是更早期能反映相应肾病状况的生物标志物来替代肌酐。但少有其他肌酐在其他系统疾病中的指示作用进行研究的文献以及用肌酐进行药品评价方面的研究,因此肌酐在其他系统疾病以及药物评价中的运用有相当广阔的研究前景。本研究可为临床有效、早期诊断肌酐相关疾病以及后续研究作指引。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Kashani K, Rosner M H, Ostermann M. Creatinine: from physiology to clinical application [J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 72: 14-19.
- [2] 周碧燕, 李友邕, 覃政, 等. 血清肌酐常规测定方法和临床应用的研究进展 [J]. *化学试剂*, 2011, 33(8): 718-722.  
Zhou B Y, Li Y Y, Qin Z, et al. Progress of serum creatinine routine measurement methods and clinical application [J]. *Chem Reagents*, 2011, 33(8): 718-722.
- [3] Pavlakou P, Liakopoulos V, Eleftheriadis T, et al. Oxidative stress and acute kidney injury in critical illness: Pathophysiologic mechanisms-biomarkers-interventions, and future perspectives [J]. *Oxid Med Cell Longevity*, 2017, 2017(1): 6193694.
- [4] 李爱玲, 宋健. 生物标志物分类及其在临床医学中的应用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2015, 29(1): 7-13, 20.  
Li A L, Song J. Biomarkers classification and their application in clinical medicine [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2015, 29(1): 7-13, 20.
- [5] Nah H, Lee S, Lee K, et al. Evaluation of bilirubin interference and accuracy of six creatinine assays compared with isotope dilution - liquid chromatography mass spectrometry [J]. *Clin Biochem*, 2016, 49(3): 274-281.
- [6] 汤晓静, 梅长林. KDIGO指南解读:急性肾损伤的诊治 [J]. *中国实用内科杂志*, 2012, 32(12): 914-917.  
Tang X J, Mei Z L. Interpretation of KDIGO guideline for diagnosis and treatment of acute kidney injury [J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2012, 32(12): 914-917.

- [7] 高翔,梅长林.慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[J].中国实用内科杂志,2017,37(1):28-34.  
Gao X, Mei Z L. Guideline for screening, diagnosis, prevention and treatment of chronic kidney disease [J]. Chin J Pract Intern Med, 2017, 37(1): 28-34.
- [8] Zhang D, Zhang C, Bian F, et al. Clinicopathological features in membranous nephropathy with cancer: A retrospective single-center study and literature review [J]. Intern J Biol Markers, 2019, 34(4): 406-413.
- [9] 樊平,戴双明,邹川,等.IgA肾病的临床表现与病理特征研究[J].西安交通大学学报:医学版,2015,36(2):241-244.  
Fan P, Dai S M, Zou C, et al. Characteristics of clinical manifestations and pathological changes in patients with IgA nephropathy [J]. J Xi'an Jiaotong Univ: Med Sci, 2015, 36(2): 241-244.
- [10] 朱清红,张吉才,康敏.生物标志物联合检测在早期糖尿病肾病诊断中的应用[J].检验医学与临床,2020,17(2):178-182.  
Zhu Q H, Zhang J C, Kang M. Application of combined detection of biomarkers in diagnosis of early diabetic nephropathy [J]. Lab Med Clin, 2020, 17(2): 178-182.
- [11] 陈莎莎,唐政,刘正钊,等.快速进展性狼疮性肾炎临床病理特征及预后研究[J].中国实用内科杂志,2015,35(2):146-150.  
Chen S S, Tang Z, Liu Z Z, et al. Clinicopathological features and renal prognosis of severe lupus patients with rapidly progressive glomerulonephritis [J]. Chin J Pract Intern Med, 2015, 35(2): 146-150.
- [12] Takatori Y, Kato M, Sunata Y, et al. The role of history of Gastro-Duodenal ulcer in patients with upper gastrointestinal bleeding [J]. Dig Dis (Basel, Switz), 2018, 36(3): 177-181.
- [13] Zhong L L, Song Y Q, Tian X Y, et al. Level of uric acid and uric acid/creatinine ratios in correlation with stage of Parkinson disease [J]. Medicine, 2018, 97(26): e10967.
- [14] 赵硕,李望.肾癌患者血清中微小RNA-27b和胱抑素C、肌酐的表达水平及其临床意义[J].中华实验外科杂志,2020,37(6):1152-1154.  
Zhao S, Li W. Expression and clinical significance of microRNA-27b, cystatin C and creatinine in serum of patients with renal cell carcinoma [J]. Chin J Exp Surg, 2020, 37(6): 1152-1154.
- [15] 韦莉,缪淑贤,王敏,等.胰腺癌患者血清尿酸、肌酐水平检测及尿酸/肌酐比值的临床意义[J].现代检验医学杂志,2019,34(4):99-102.  
Wei L, Miao S X, Wang M, et al. Clinical significance of serum uric acid, creatinine and uric acid/creatinine ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. J Mod Lab Med, 2019, 34(4): 99-102.
- [16] 孙海燕,李慕林.25羟维生素D与胃癌癌因性疲乏的相关性及影响因素[J].肿瘤学杂志,2017,23(11):1040-1042.  
Sun H Y, Li M L. Correlation between 25 (OH) -vitamin D and cancer-related fatigue in gastric cancer [J]. J Chin Oncol, 2017, 23(11): 1040-1042.
- [17] Xiong X Y, Liu D, He W J, et al. Identification of gender-related metabolic disturbances in autism spectrum disorders using urinary metabolomics [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2019, 115.
- [18] 张宏伟.血清尿酸、肌酐及血脂水平检测在双相情感障碍患者中的临床意义[J].临床医学研究与实践,2019,4(13):127-129.  
Zhang H W. Clinical significance of the detection of levels of serum uric acid, creatinine and lipid in patients with bipolar affective disorder [J]. Clin Res Pract, 2019, 4(13): 127-129.
- [19] 杨光,刘雪云,王训.血尿素氮、肌酐及尿蛋白水平与帕金森病的相关性研究[J].中华神经医学杂志,2021,20(3):240-244.  
Yang G, Liu X Y, Wang X. Correlations of levels of blood urea nitrogen, creatinine and proteinuria with Parkinson's disease [J]. Chin J Neuromed, 2021, 20(3): 240-244.
- [20] 吴伟红,石欣.类风湿关节炎患者血肌酐和血尿酸减少的发生率及临床意义探讨[J].中医临床研究,2020,12(27):59-61.  
Wu W H, Shi X. Clinical significance of reduction of serum creatinine and uric acid in patients with rheumatoid arthritis [J]. Clin J Chin Med, 2020, 12(27): 59-61.
- [21] 王宇,冯宗太,高楚楚,等.新生儿坏死性小肠结肠炎患儿血清肌酐水平的变化及临床意义[J].中国妇幼健康研究,2020,31(11):1511-1515.  
Wang Y, Feng Z T, Gao C C, et al. Changes and clinical significance of serum creatinine level in children with neonatal necrotizing enterocolitis [J]. Chin J Woman Child Health Res, 2020, 31(11): 1511-1515.
- [22] 国家心血管病中心.中国心血管健康与疾病报告2019[J].心肺血管病杂志,2020,39(10):1157-1162.  
National Center for Cardiovascular Diseases. Annual report on cardiovascular health and diseases in China 2019 [J]. J Cardiovasc Pulm Dis, 2020, 39(10): 1157-1162.
- [23] 陈继英,唐东兴.脂联素、血肌酐、血清胱抑素C水平与维持血液透析患者心血管事件的相关性[J].中国老年学杂志,2017,37(5):1219-1221.  
Chen J Y, Tang D X. Effects of adiponectin, serum creatinine, and serum Cys-C on cardiovascular events in maintenance hemodialysis patients [J]. Chin J Gerontol, 2017, 37(5): 1219-1221.
- [24] 倪文,段俊伟.乙型肝炎肝纤维化患者门静脉血流灌注参数与血肌酐水平变化的关系及其临床意义[J].肝脏,2020,25(6):625-627.  
Ni W, Duan J W. Relationship between portal vein perfusion parameters and serum creatinine levels in

- patients with hepatitis B liver fibrosis and its clinical significance [J]. *Chin Hepatol*, 2020, 25(6): 625-627.
- [25] 汤治仙, 宋勇进, 张新英. 广西南丹县大厂矿区3~6岁儿童尿镉水平及其与身体发育的相关性 [J]. *广西医学*, 2020, 42(13): 1687-1690.
- Tang Z X, Song Y J, Zhang X Y. Correlation between urine cadmium level and body development status in children aged 3 to 6 years in Dachang mining area, Nandan County, Guangxi [J]. *Guangxi Med J*, 2020, 42 (13): 1687-1690.
- [26] Webb J, Coomes O T, Ross N, et al. Mercury concentrations in urine of amerindian populations near oil fields in the peruvian and ecuadorian amazon [J]. *Environ Res*, 2016, 151: 344-350.
- [27] 陈丽, 季宗雯, 孙宝光. 他克莫司治疗膜性肾病患者疗效及其对血肌酐、血清白蛋白、24h尿蛋白定量等的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2016, 15(12): 1238-1241.
- Chen L, Ji Z W, Sun B G. Changes in 24h urinary protein, serum albumin, serum creatinine of patients with membranous nephropathy in treatment with tacrolimus [J]. *Chin J Difficult Complicated Cases*, 2016, 15(12): 1238-1241.
- [28] 衡红军. 缬沙坦联合苯磺酸左旋氨氯地平治疗201例高危高血压患者的疗效评价 [J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(12): 1424-1428.
- Heng H J. Effect of valsartan combined with amlodipine in the treatment of 201 patients with high-risk hypertension [J]. *Chin J Microecol*, 2016, 28(12): 1424-1428.
- [29] 范倩倩, 孔旭东, 邓昂, 等. 药源性急性肾损伤研究进展 [J]. *中国药物警戒*, 2015, 12(3): 164-168.
- Fan Q Q, Kong X D, Deng A, et al. Study progress of drug-induced acute kidney injury [J]. *Chin J Pharmacovig*, 2015, 12(3): 164-168.
- [30] 吴梅菊, 余学清, 阳晓. 急性马兜铃酸肾损伤慢性化转归机制的研究进展 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40 (6): 765-768.
- Wu M J, Yu X Q, Yang X. Progress on mechanism study of acute-to-chronic transition of aristolochic acid nephropathy [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2020, 40 (6): 765-768.
- [31] Donge V T, Allegaert K, Pfister M, et al. Creatinine trends to detect ibuprofen-related maturational adverse drug events in neonatal life: A simulation study for the ELBW newborn [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 610294.
- [32] Wang R, Das T, Takou A. IgA nephropathy after pembrolizumab therapy for mesothelioma [J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 13(11): e237008.
- [33] Joao I F M, Rubens C, Debora H C S, et al. Use of cystatin C and serum creatinine for the diagnosis of contrast-induced nephropathy in patients undergoing contrast-enhanced computed tomography at an oncology center [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0122877.
- [34] Hisato S, Manabu T, Satoshi Y, et al. Cilostazol-induced acute tubulointerstitial nephritis accompanied by IgA nephropathy: a case report [J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19 (1): 52.
- [35] Hilton N P, Morris A R, Walshaw M J, et al. WS21.5 The use of serum creatinine to estimate skeletal muscle mass in cystic fibrosis [J]. *J Cystic Fibrosis*, 2015, 14: 40.
- [36] Tadesse A, Solomon G, Menakath M, et al. Early detection of renal impairment among patients with Type 2 Diabetes Mellitus through evaluation of serum cystatin C in comparison with serum creatinine levels: A cross-sectional study [J]. *Diabetes, Metab Syndr Obes: Targets Ther*, 2020, 13: 4727-4735.
- [37] 张谊雯, 刘剑华. 血液中肾损伤分子-1(KIM-1)和血清肌酐(Scr)对AKI的生物标志物作用 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(3): 1289-1294.
- Zhang Y W, Liu J H. The Biomarker Effects of Kidney Injury Molecule -1 (KIM-1) and Serum Creatinine (Scr) on AKI in Blood [J]. *Genomics Appl Biol*, 2020, 39(3): 1289-1294.
- [38] Parvex P, Combescure C, Rodriguez M, et al. Evaluation and predictive factors of renal function progression using cystatin C and creatinine in neonates born with CAKUT [J]. *Clin nephrol*, 2014, 81(5): 338.
- [39] 傅美华, 陈军, 陈秋. 胱抑素C与糖尿病肾病的相关研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2013, 16(2): 229-231.
- Fu M H, Chen J, Chen Q. Research progress of cystatin C and diabetic nephropathy [J]. *Chin Gen Pract*, 2013, 16 (2): 229-231.
- [40] Sabbisetti V S, Waikar S S, Antoine D J, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(10): 2177.
- [41] Greenberg N, Roberts W L, Bachmann L M, et al. Specificity characteristics of 7 commercial creatinine measurement procedures by enzymatic and Jaffe method principles [J]. *Clin chem*, 2012, 58(2): 391-401.
- [42] Guo X Z, Hou L A, Yin Y C, et al. Negative interferences by calcium dobesilate in the detection of five serum analytes involving Trinder reaction-based assays [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192440.

[责任编辑 李红珠]