

· 论 著 ·

联合检测尿 KIM-1 及 NGAL 在特发性膜性肾病中的应用

霍飞霞¹, 朱国贞²

1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第二医院肾内科, 山西 太原 030001

摘要: **目的** 对特发性膜性肾病(IMN)患者尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)及肾损伤分子-1(KIM-1)的水平进行检测,探讨其与肾小管间质损伤和IMN病理分期的关系,由此判断其临床价值。**方法** 选自山西医科大学第二医院肾内科2017年5月到2018年8月行肾穿刺活检确诊为IMN的患者81例为病例组,另选择同期健康体检者55例作为对照组,对所有研究对象行尿NGAL及KIM-1检测。依据Ehrenreich-Churg分期法对病例组进行分期,分为I期和II期两组;参照Banff病理评价标准IMN病理损伤程度分为轻度、中度和重度三组;对不同组别患者尿NGAL及KIM-1水平进行比较分析,探讨IMN患者尿NGAL和KIM-1与肾小管间质病理损伤程度的关系,并分析尿NGAL及KIM-1与肾小管间质损伤相关临床化验指标[α 1微球蛋白(α 1-MG)、尿N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)及尿视黄醇结合蛋白(RBP)]的相关性,进而绘制对IMN患者肾小管间质损伤诊断效能的ROC曲线。**结果** 病例组尿KIM-1[0.49(0.15, 1.44) μ g/L vs 0.06(0.04, 0.17) μ g/L, $Z=6.91, P<0.01$],尿NGAL水平[34.72(21.15, 72.92) μ g/L vs 9.54(6.17, 19.56) μ g/L, $Z=7.38, P<0.01$]明显高于对照组,差异有统计学意义。病例组I期、II期患者尿KIM-1、尿NGAL水平、肾小管间质损伤评分比较差异有统计学意义($P<0.01$)。肾小管间质损伤轻度、中度、重度三组尿KIM-1水平、尿NGAL水平比较差异有统计学意义($P<0.01$)。Spearman直线相关分析显示,IMN患者尿KIM-1和NGAL分别与尿RBP、尿 α 1-MG、尿NAG呈正相关关系($P<0.05$)。ROC曲线结果显示,尿KIM-1、NGAL及二者联合检测对IMN患者肾小管间质损伤诊断效能的曲线下面积(AUC)为0.850、0.874、0.916,特异度分别为95.1%、92.6%和92.7%,敏感度分别为63.6%、69.1%和75.3%。而尿RBP、尿 α 1-MG、NAG的AUC为0.712、0.636、0.719,特异度分别为51.9%、58.0%和59.4%,敏感度分别为81.8%、67.3%和83.6%。**结论** 尿KIM-1和NGAL与IMN肾小管间质损伤严重程度密切相关,并且可以反映IMN病理损伤严重程度,二者联合检测对诊断IMN肾小管损伤具有较高的临床价值。

关键词: 特发性膜性肾病; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 肾损伤分子-1; 肾小管间质损伤; 尿液
中图分类号: R692 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)09-1185-05

Combined detection of urinary KIM-1 and NGAL in idiopathic membranous nephropathy

HUO Fei-xia*, ZHU Guo-zhen

* Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Corresponding author: ZHU Guo-zhen, E-mail: zhuguozen74@126.com

Abstract: Objective To explore the associations of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) levels with tubulointerstitial injury and pathological stage of IMN so as to judge their clinical value. **Methods** A total of 81 IMN patients diagnosed by renal biopsy from May 2017 to August 2018 were selected as case group, and 55 healthy people during the same period were served as control group. The combined detection of urine NGAL and KIM-1 was conducted in all subjects. According to Ehrenreich-Church staging criteria, the patients were divided into stage I and stage II subgroups. According to pathological evaluation of Banff's criteria, the

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.09.007

基金项目: 山西省国际科技合作项目(2015081036)

通信作者: 朱国贞, E-mail: zhuguozen74@126.com

degree of renal tubulointerstitial pathological injury of the patients were divided into mild, moderate and severe subgroups. The urine NGAL and KIM-1 levels were compared among different groups to analyze their associations with tubulointerstitial pathological injury and related clinical laboratory indexes, including $\alpha 1$ microglobulin ($\alpha 1$ -MG), urine N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) and retinol binding protein (RBP), and their ROC curves were drawn to measure the diagnostic efficiency of tubulointerstitial injury in IMN patients. **Results** Urinary KIM-1 [0.49 (0.15, 1.44)] $\mu\text{g/L}$ vs 0.06 (0.04, 0.17) $\mu\text{g/L}$, $Z=6.91$, $P<0.01$] and urinary NGAL levels [34.72 (21.15, 72.92)] $\mu\text{g/L}$ vs 9.54 (6.17, 19.56) $\mu\text{g/L}$, $Z=7.38$, $P<0.01$] in case group were significantly higher than those in control group. In case group, there were significant differences in urinary KIM-1 and NGAL levels and tubulointerstitial injury scores among stage I and stage II subgroups ($P<0.01$) and in urinary KIM-1 and NGAL levels among mild, moderate and severe subgroups ($P<0.01$). Spearman's linear correlation analysis showed that urine KIM-1 and NGAL levels were positively correlated with urine RBP, urine $\alpha 1$ -MG and urine NAG in IMN patients ($P<0.05$). ROC curve showed that the AUC of urinary KIM-1, NGAL and their combination in the diagnosis of renal tubulointerstitial injury in IMN patients were 0.850, 0.874 and 0.916, with specificity of 95.1%, 92.6% and 92.7%, and sensitivity of 63.6%, 69.1% and 75.3%, respectively. The AUC of urine RBP, $\alpha 1$ -MG and NAG were 0.712, 0.636 and 0.719, with specificity of 51.9%, 58.0% and 59.4%, and sensitivity of 81.8%, 67.3% and 83.6%, respectively. **Conclusion** Urinary KIM-1 and NGAL are closely related to the severity of tubulointerstitial injury and pathological changes. The combined detection of KIM-1 and NGAL has a higher clinical value in the diagnosis of tubulointerstitial injury of IMN patients.

Keywords: Idiopathic membranous nephropathy; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Kidney injury molecule-1; Renal tubular interstitial injury; Urine

Fund program: Shanxi International Science and Technology Cooperation Project (2015081036)

特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)为成年人肾病综合征最常见的病理类型,其主要病理表现为肾小球脏层上皮细胞下免疫复合物沉积和肾小球基膜增厚^[1]。预后差异较大,轻者可自行缓解,重者可进展至终末期肾脏病。目前临床诊疗和预后监测主要通过肾穿刺活检病理检查和蛋白尿,由于它们各自存在一定的局限性,使得IMN的诊断和治疗仍面临很多困难。而尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)和尿肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)是近年来被广泛研究的肾小管早期损伤标志物。它们在肾小管损伤后迅速升高,其升高水平与肾小管损伤程度、肾组织纤维化及炎症程度密切相关^[2-3]。目前IMN被看作是一种肾小球疾病,但在肾活检中,IMN的病理表现为肾小球和肾小管间质的异常。尽管如此,尿NGAL和KIM-1在IMN中的作用却很少被研究。本研究拟对经肾活检确诊的IMN患者尿KIM-1及NGAL的水平进行检测,探讨两者与IMN病理分期、肾小管间质病理损伤及相关化验指标的关系,由此判断其临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例组选自山西医科大学第二医院肾内科2017年5月到2018年8月行肾穿刺活检确

诊为IMN的患者81例。纳入标准:(1)初发肾病综合征且在山西医科大学第二医院行肾穿刺活检确诊为IMN;(2)肾穿刺活检前未行激素、免疫抑制剂治疗。排除标准:(1)糖尿病、系统性红斑狼疮、紫癜性肾炎、类风湿性关节炎肾损害、乙肝病毒相关性肾炎、尿酸性肾病、肥胖相关肾脏病、多发性骨髓瘤、肿瘤等继发性膜性肾病者;(2)合并各种急慢性感染、急性肾损伤、伴有严重基础疾病者。其中男女患者分别为52例和29例,年龄(46.78 ± 12.07)岁。依据Ehrenreich-Churg分期法,将病例组分为I期和II期两组;此外,根据肾小管间质病理损伤严重程度将病例组患者再分为轻度损伤组33例,中度损伤组29例,重度损伤组19例;选择同期健康体检人群作为对照组(55例)。以上患者均知情并签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 对受试者的一般资料,包括性别、年龄、体质指数(BMI)进行收集。病例组在肾穿刺当日早晨留取血、尿标本进行检测,并记录病例组尿视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)、尿 $\alpha 1$ 微球蛋白(alpha-1-microglycoprotein, $\alpha 1$ -MG)及尿N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl-beta-d-glucosaminidase, NAG)等肾小管间质损伤相关临床化验指标。

1.2.2 尿液 NGAL 和 KIM-1 的检测 在肾穿刺前 1 天留取病例组患者清洁中段晨尿 10 ml, 而对照组则在体检当日清晨留取清洁中段尿 10 ml, 均进行离心后留取上清液。人 KIM-1 和人 NGAL 的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自上海西唐生物科技。按照试剂盒使用步骤检测尿液 KIM-1 及 NGAL 的水平。

1.2.3 肾脏病理 所有入选患者肾穿刺活检标本, 作病理石蜡切片, 均进行常规染色, 行光镜、免疫荧光、电镜检查。膜性肾病按 Ehrenreich-Churg 分期法可分为五期, 由于该入选病例病理分期均为 I 期、II 期, 因此病例组分为 I 期和 II 期两组。肾小管间质病变包括肾小管变性、坏死、管型、肥大、萎缩、再生等, 肾间质水肿、肉芽肿、炎细胞浸润和纤维化等^[4], 肾小管间质损伤严重程度根据 Banff 病理评价标准按每张切片肾小管损伤占标本的比例进行评分: 0%~5% 为 1 分、6%~25% 为 2 分、>25% 为 3 分, 并依次分为轻度、中度、重度三组。

1.3 统计学方法 用 SPSS 25.0 进行数据分析。计数资料采用 χ^2 检验; 计量资料符合正态分布的采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并且两组间比较用独立样本 t 检验; 不符

合正态分布的采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 三组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 三组间任意两组比较用 LSD- t 检验; 相关性分析采用 Spearman 检验; 诊断效能评价用 ROC 曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及尿 KIM-1 与尿 NGAL 水平的比较 两组性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 病例组尿 KIM-1 和尿 NGAL 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 不同病理分期的病例组患者肾小管间质损伤评分、尿 KIM-1 及 NGAL 水平的比较 两组肾小管间质损伤评分、尿 KIM-1 和 NGAL 水平相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 病例组不同肾小管间质病理损伤患者尿 KIM-1 和 NGAL 水平的比较 在 81 例 IMN 患者中, 肾小管间质损伤轻度、中度、重度三组尿 KIM-1 和 NGAL 的水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 两两比较差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组间一般资料及尿 KIM-1 与 NGAL 水平的比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁) ^a	BMI ^a	尿 KIM-1($\mu\text{g/L}$) ^b	尿 NGAL($\mu\text{g/L}$) ^b
病例组	81	52/29	46.78 \pm 12.07	25.34 \pm 4.02	0.49(0.15, 1.44)	34.72(21.15, 72.92)
对照组	55	28/27	45.89 \pm 11.27	24.43 \pm 1.53	0.06(0.04, 0.17)	9.54(6.17, 19.56)
$\chi^2/t/Z$ 值		2.39	0.44	1.61	6.91	7.38
P 值		0.12	0.66	0.11	<0.01	<0.01

注: ^a 为数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示; ^b 为数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。

表 2 不同病理分期的 IMN 肾小管间质损伤评分、尿 KIM-1 及 NGAL 水平比较

病理分期	肾小管损伤评分(分)	尿 KIM-1($\mu\text{g/L}$)	尿 NGAL($\mu\text{g/L}$)
I 期($n=30$)	1.37 \pm 0.61	0.34(0.08, 0.59)	26.26(17.13, 33.76)
II 期($n=51$)	2.10 \pm 0.76	1.11(0.30, 1.93)	57.80(29.94, 84.10)
t/H 值	4.497	4.320	4.110
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

注: ^a 为数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示; ^b 为数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。

表 3 病例组不同肾小管间质病理损伤患者尿 KIM-1 和 NGAL 水平的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

肾小管间质损伤程度	KIM-1($\mu\text{g/L}$)	尿 NGAL($\mu\text{g/L}$)
轻度($n=33$)	0.17(0.08, 0.68)	21.94(17.12, 36.01)
中度($n=29$)	0.43(0.17, 1.46) ^a	36.31(26.15, 45.85) ^a
重度($n=19$)	1.58(0.58, 2.19) ^{ab}	88.85(74.46, 103.86) ^{ab}
H 值	12.26	45.35
P 值	<0.01	<0.01

注: 与轻度比较, ^a $P < 0.05$; 与中度比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.4 病例组尿 KIM-1 和 NGAL 与肾小管间质损伤临床化验指标的相关性分析 采用 Spearman 直线相关分析, 发现在 IMN 患者中, 尿 KIM-1 与尿 RBP、尿 α 1-MG、尿 NAG 呈正相关关系 ($r = 0.346, 0.223, 0.365, P < 0.05$)。尿 NGAL 与尿 RBP、尿 α 1-MG、尿 NAG 呈正相关关系 ($r = 0.260, 0.234, 0.277, P < 0.05$)。见表 4。

2.5 对 IMN 患者肾小管间质损伤诊断效能的 ROC 曲线 通过绘制 IMN 肾小管间质损伤诊断效能的 ROC 曲线, 可以观察到尿 KIM-1、NGAL 及二者联合检测的曲线下面积(AUC)依次升高, 分别为 0.850、0.874 和 0.916, 特异度分别为 95.1%、92.6% 和 92.7%, 敏感度分别为 63.6%、69.1% 和 75.3%。尿 RBP、 α 1-MG、NAG 的 AUC 为 0.712、0.636 和 0.719, 特异度分别为 51.9%、58.0% 和 59.4%, 敏感度分别为 81.8%、67.3% 和 83.6%。见图 1。

表4 病例组尿 KIM-1 和 NGAL 与肾小管间质损伤相关化验指标的相关性分析

化验指标	尿 KIM-1		尿 NGAL	
	r 值	P 值	r 值	P 值
尿 α 1-MG	0.346	<0.05	0.260	<0.05
尿 NAG	0.223	<0.05	0.234	<0.05
尿 RBP	0.365	<0.05	0.277	<0.05

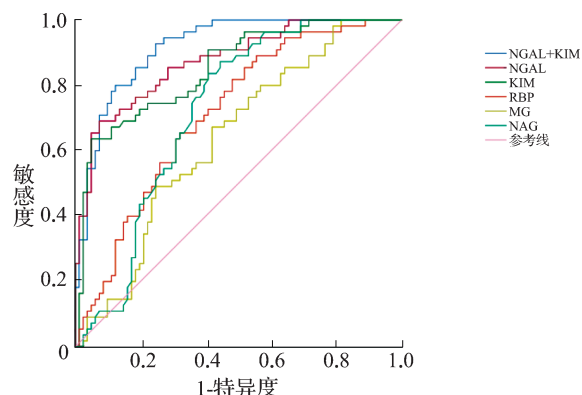


图1 尿 KIM-1、尿 NGAL 及二者联合检测与尿 NAG、RBP、 α 1-MG 对 IMN 肾小管间质损伤诊断的 ROC 曲线

3 讨论

IMN 是一种病因不明的肾小球疾病,是成人肾病综合征最常见的病理类型,以肾小球基底膜增厚为病理主要表现,并伴有肾小管间质损伤。其严重程度与肾小球功能损害密切相关,目前临床主要通过蛋白尿来预测疾病进展^[1,5]。然而,目前尚不清楚尿标志物是否能够反映 IMN 病理分期及与肾小管间质损伤的关系。

KIM-1 是免疫球蛋白基因超家族的一员,主要表达于形态相对正常的受损近端小管上皮细胞^[6],并且,尿 KIM-1 的升高在急慢性肾损伤中可早于肌酐水平的升高,监测尿 KIM-1 水平有助于早期诊断肾损伤^[5]。而 NGAL 作为载脂蛋白家族的新成员,可自由通过肾小球滤过屏障并大部分被肾小管重吸收,并在正常肾组织中少量表达。当肾小管上皮细胞受损时,可以观察到 NGAL 的表达会显著升高^[7-8],其通过促进受损的肾小管间质细胞再生、修复和诱导中性粒细胞凋亡来保护肾功能^[3]。尿 NGAL 作为急慢性肾脏疾病肾小管间质损伤的早期敏感的新型生物学指标已被证实^[9-10]。但尿 KIM-1 和 NGAL 在 IMN 中的研究却非常局限,目前尚不清楚它们是否能够早期反映 IMN 病理损伤和肾小管间质损伤的严重程度。故本研究通过联合检测 IMN 患者尿 KIM-1 和 NGAL 的水平,探讨二者与 IMN 病理分期、肾小管

间质损伤的关系。

本研究结果表明,IMN 患者尿 KIM-1 和 NGAL 水平显著高于健康人群,并且随着病理分期的升高明显上升,提示尿 KIM-1 和 NGAL 水平可反映 IMN 病理损伤的严重程度。此外,随着 IMN 病理损伤加重,肾小管间质损伤评分也明显升高,提示 IMN 肾小管间质损伤严重程度与病理损伤密切相关。另外,在肾小管间质损伤程度方面,可以发现随着损伤程度的加重,尿 KIM-1 和 NGAL 水平呈明显升高趋势,从而证实了 An 等^[11]的推测,并对其实验进行了完善。直线相关分析显示,尿 KIM-1 和 NGAL 分别与传统的反映肾小管间质损伤的化验指标,如尿 NAG、RBP 及 α 1-MG 呈正相关。绘制 IMN 肾小管间质损伤诊断效能的 ROC 曲线,提示尿 KIM-1、NGAL 及二者联合检测的 AUC 依次升高并且明显高于 RBP、 α 1-MG、NAG,由此可知,在 IMN 肾小管损伤诊断方面尿 NGAL 优于 KIM-1 和传统指标,这与 Maas 等^[12]的研究结论一致。但是另有研究表明,尿 NGAL 和 KIM-1 水平在不同的疾病状态下具有一定的差异性,如在高盐摄入下血压正常的大鼠肾损伤模型中观察到,尿 NGAL 水平明显升高,但尿 KIM-1 水平没有发生变化^[13]。然而,在氨基糖苷类药物暴露相关的急性和慢性近端肾小管损伤中,相比于尿 NGAL,尿 KIM-1 则是更敏感的指标^[14]。此外,通过研究还可发现,尿 NGAL 和 KIM-1 联合检测对 IMN 肾小管间质损伤诊断价值更高,故推测尿 NGAL 和 KIM-1 参与了 IMN 肾小管间质损伤的发生发展,可作为 IMN 肾小管间质损伤的早期诊断指标。总之,本研究结果表明,尿 NGAL 和 KIM-1 水平可间接反映 IMN 病理分期的严重程度,并且随着病理分期的升高肾小管间质损伤评分逐渐升高。尿 NGAL 和 KIM-1 的水平可以反映 IMN 肾小管间质病理损伤的严重程度,并且与传统肾小管间质损伤的化验指标密切相关,在诊断 IMN 肾小管间质损伤方面尿 NGAL 和 KIM-1 联合检测明显优于传统指标。

本研究的局限性在于:首先,虽然目前正在对研究对象进行随访,但由于随访时间不够长,尚不能评估尿 NGAL 和 KIM-1 的水平对 IMN 长期预后是否具有判断价值。其次,本研究没有其他疾病状态的病例作为对照,尚不清楚尿 NGAL 和 KIM-1 在其他肾脏疾病肾小管损伤中的作用。因此,未来本课题组将上述因素考虑在内,以进一步明确肾小管间质损伤标志物在包括 IMN 在内的其他肾脏疾病中的应用价值。

综上所述,尿 KIM-1 和尿 NGAL 与 IMN 肾小管间质损伤严重程度密切相关,并且可以反映 IMN 病

理损伤严重程度,二者联合检测对诊断 IMN 肾小管间质损伤具有较高的临床价值。

参考文献

- [1] Huh H, Lee H, Lee JP, et al. Factors affecting the long-term outcomes of idiopathic membranous nephropathy [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1):104.
- [2] Moresco RN, Bochi GV, Stein CS, et al. Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 487:15-21.
- [3] 童俊容, 何凤, 张虹, 等. 糖尿病肾病患者尿液中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白及肾损伤分子-1 水平变化及意义 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15(24):2785-2787.
- [4] 邹万忠. 肾活检病理学 [M]. 4 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2017.
- [5] Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(4):697-704.
- [6] Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(7):4135-4142.
- [7] Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1482(1/2):298-307.
- [8] Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-

associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(10):2534-2543.

- [9] Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(17):1752-1761.
- [10] Bolognani D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2009, 32(2):91-98.
- [11] An C, Akankwasa G, Liu J, et al. Urine markers of renal tubular injury in idiopathic membranous nephropathy: a cross sectional study [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 492:7-11.
- [12] Maas RJ, van den Brand JA, Waanders F, et al. Kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as prognostic markers in idiopathic membranous nephropathy [J]. *Ann Clin Biochem*, 2016, 53(Pt 1):51-57.
- [13] Washino S, Hosohata K, Jin D, et al. Early urinary biomarkers of renal tubular damage by a high-salt intake independent of blood pressure in normotensive rats [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(3):261-268.
- [14] McWilliam SJ, Antoine DJ, Jorgensen AL, et al. Urinary biomarkers of aminoglycoside-induced nephrotoxicity in cystic fibrosis: kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):5094.

收稿日期:2021-01-22 修回日期:2021-02-26 编辑:王宇

(上接第 1184 页)

综上所述,PCOS 患者存在明显糖代谢异常、肠道菌群紊乱,改善肠道微生态或可成为缓解或者改善 PCOS 的靶点。但具体的作用机制仍待研究,笔者也将在后续研究中对菌群结构的调节进行深入探讨。

参考文献

- [1] 乔杰,李蓉,李莉,等.多囊卵巢综合征流行病学研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2013, 29(11):849-852.
- [2] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组.多囊卵巢综合征中国诊疗指南 [J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(1):2-6.
- [3] Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA)—a novel theory for the development of polycystic ovarian syndrome [J]. *Med Hypotheses*, 2012, 79(1):104-112.
- [4] Knight R, Vrbanac A, Taylor BC, et al. Best practices for analysing microbiomes [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(7):410-422.
- [5] Pollock J, Glendinning L, Wisedchanwet T, et al. The madness of microbiome: attempting to find consensus “best practice” for 16S microbiome studies [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2018, 84(7):e02627-17.
- [6] 钱菊芬, 蔡艳悦. 多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗状况及其与尿酸、性激素水平的相关性 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(20):4682-4684.
- [7] 刘婕, 袁园, 张文博, 等. 血清抵抗素、AMH、SHBG 与 PCOS 患者胰岛素抵抗的关系 [J]. *实验与检验医学*, 2020, 38(3):502-

503,515.

- [8] Insenser M, Murri M, Del Campo R, et al. Gut microbiota and the polycystic ovary syndrome: influence of sex, sex hormones, and obesity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(7):2552-2562.
- [9] Kelley ST, Skarra DV, Rivera AJ, et al. The gut microbiome is altered in a letrozole-induced mouse model of polycystic ovary syndrome [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0146509.
- [10] 郭栋. 单一肠内营养诱导维持克罗恩病缓解对肠道菌群的影响 [D]. 南京: 南京大学, 2015.
- [11] 杨月莲. 肠道菌群在多囊卵巢综合征发生和胰岛素抵抗中的作用及其机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- [12] Qi X, Yun C, Sun L, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome [J]. *Nat Med*, 2019, 25(8):1225-1233.
- [13] Liu R, Zhang CH, Shi Y, et al. Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8:324.
- [14] Brial F, Alzaid F, Sonomura K, et al. The natural metabolite 4-cresol improves glucose homeostasis and enhances β -cell function [J]. *Cell Rep*, 2020, 30(7):2306-2320.e5.
- [15] Wang K, Liao M, Zhou N, et al. Parabacteroides distasonis Alleviates Obesity and Metabolic Dysfunctions via Production of Succinate and Secondary Bile Acids [J]. *Cell Rep*, 2019, 26(1):222-235.

收稿日期:2020-12-25 修回日期:2021-03-25 编辑:石嘉莹