

血清胱抑素C和尿微量白蛋白联合检测 在人类免疫缺陷病毒感染者 肾功能损伤检测中的应用价值

赵娜新¹ 曾志立¹ 郜桂菊² 梁洪远² 肖江² 杨涤² 王芳² 陈美玲³ 孙继云⁴

【摘要】目的 评估血肌酐和尿常规的常规检测基础上联合血清胱抑素C和尿微量白蛋白检测在人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者肾功能损伤检测中的应用价值。**方法** 以2019年2~5月于首都医科大学附属北京地坛医院感染一科住院的169例HIV感染者为研究对象,完善其尿常规、尿微量白蛋白、血肌酐、血清胱抑素C检测;分析尿蛋白及尿微量白蛋白的阳性检出率及其差异,血肌酐升高及血清胱抑素C升高的比例及其差异。计算应用替诺福韦酯(TDF)及合并丙型肝炎、高血压、糖尿病、肿瘤的肾功能损伤的相对危险度。**结果** 169例HIV感染者中尿常规示尿蛋白阳性者5例(3.0%),尿微量白蛋白升高者17例(10.1%),两者阳性检出率差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.9$ 、 $P = 0.007$)。血肌酐升高者10例(5.9%),血清胱抑素C升高者20例(11.8%),两者阳性检出率差异具有统计学意义($\chi^2 = 3.0$ 、 $P = 0.042$)。在尿常规和血肌酐检测的基础上联合检测尿微量白蛋白和血清胱抑素C的总体阳性检出率为49例(30.0%)。CD4⁺T淋巴细胞计数<200个/ μ l与 ≥ 200 个/ μ l组患者血清胱抑素C水平分别为0.94(0.83, 1.05)mg/L、0.85(0.77, 0.95)mg/L,差异具有统计学意义($Z = -3.02$ 、 $P = 0.003$)。应用TDF及合并丙型肝炎、高血压、糖尿病、肿瘤的肾功能损伤的相对危险度分别为1.1、1.5、1.9、2.2和1.4。**结论** HIV感染者中,单纯以尿常规为依据评估有无蛋白尿,以血肌酐水平为依据评估肾小球滤过功能会低估肾功能损伤的患病率。在常规检测血肌酐和尿常规的基础上联合检测血清胱抑素C和尿微量白蛋白在提高HIV感染者肾功能损伤检出率方面具有重要的应用价值。低CD4⁺T淋巴细胞计数、应用TDF及合并丙型肝炎、高血压、糖尿病、肿瘤均为肾功能损伤的危险因素。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征; 肾功能损伤; 胱抑素C

Value of combined detection of serum cystatin C and urinary microalbumin on detection of human immunodeficiency virus-infected patients with renal dysfunction Zhao Naxin¹, Zeng Zhili¹, Gao Guiju², Liang Hongyuan², Xiao Jiang², Yang Di², Wang Fang², Chen Meiling³, Sun Jiyun⁴. ¹Department of Nephrology, ²Division 1st, Department of Infection Diseases, ³Department of Medical Records Statistic, ⁴Department of Clinical Laboratory, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Clinical and Research Center of Infectious Diseases, Institute of Infectious Diseases with Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 100015, China

Corresponding author: Gao Guiju, Email: guiju.gao@163.com

【Abstract】Objective To investigate the value of combined detection of serum cystatin C and urinary microalbumin on the basis of serum creatinine and routine urine detection in detection of renal dysfunction of patients with human immunodeficiency virus infection. **Methods** Total of 169 patients with HIV infection were collected in Division 1st, Department of Infection Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from February to May 2019. The levels of urine routine, urine microalbumin, serum creatinine and serum cystatin C of the patients were detected, respectively. The positive rates of urine protein and urine microalbumin and their difference, the proportion of serum creatinine elevated and serum cystatin C elevated

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.06.004

基金项目: “十三五”重大专项课题(No. 2017ZX10202101004);北京市科委首都特色课题(No. Z171100001017053);首都医科大学附属北京地坛医院青年人才发展基金“萌芽”支持计划项目(No. DTM201808)

作者单位: 100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院,首都医科大学艾滋病临床与诊疗研究中心,北京市中西医结合感染性疾病研究所肾内科¹、感染一科²、病案统计室³、检验科⁴

通信作者: 郜桂菊, Email: guiju.gao@163.com

and their difference were analyzed. The relative risks of renal function injury with tenofovir disoprox (TDF) application and complicated with hepatitis C, hypertension, diabetes and tumor were calculated, respectively. **Results** Among the 169 cases with HIV infection, 5 cases (3.0%) were with proteinuria and 17 cases (10.1%) with microalbuminuria, with significant difference ($\chi^2 = 5.9$, $P = 0.007$). There were 10 cases (5.9%) with serum creatinine elevated and 20 cases (11.8%) with serum cystatin C increased, with significant difference ($\chi^2 = 3.0$, $P = 0.042$). Serum creatinine increased in 10 cases (5.9%), while cystatin C increased in 20 cases (11.8%). Combined detection of urinary microalbumin and serum cystatin C base on urine routine and serum creatinine detection, the overall positive rate was 30.0% (49 cases). The median serum cystatin C were 0.94 (0.83, 1.05) mg/L and 0.85 (0.77, 0.95) mg/L of patients with $CD4^+T < 200$ cells/UL and patients with ≥ 200 cells/UL, respectively, with significant difference ($Z = -3.02$, $P = 0.003$). The relative risks of TDF application and complicated with hepatitis C, hypertension, diabetes and tumor were 1.1, 1.5, 1.9, 2.2 and 1.4, respectively. **Conclusions** Among HIV-infected patients, the incidence of renal dysfunction would be underestimated if only based on urine routine for proteinuria and serum creatinine for glomerular filtration rate. The combined detection of serum cystatin C and urinary microalbumin besides urine routine and serum creatinine was important in the detection of renal dysfunction in patients with HIV infection. Lower $CD4^+T$ lymphocyte count, use of TDF and complicated with hepatitis C, hypertension, diabetes and tumor were risk factors for renal dysfunction.

【Key words】 Acquired immune deficiency syndrome; Renal dysfunction; Cystatin C

肾功能损伤常见于人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者^[1-4], 肾功能损伤导致患者死亡的风险增加^[5-7]。在HIV感染者中早期发现肾功能损伤具有重要的临床意义。专家建议对HIV感染者定期检测血肌酐和尿常规以评估肾功能损伤^[8]。然而血肌酐受肌肉容积、饮食等因素的影响, 且血肌酐除经肾小球滤过外, 还可经远端肾小管排泄, 仅肾功能中重度损伤时才升高。有研究显示, 胱抑素C不受性别、年龄、身高、体重等因素的影响, 能更准确地评估肾功能^[9]。文献表明检测尿微量白蛋白有利于发现早期肾功能损伤^[10]。关于在HIV感染者中检测血清胱抑素C和尿微量白蛋白是否有利于早期发现肾功能损伤, 国内尚少见该方面的研究。为评估在血肌酐和尿常规检测基础上联合血清胱抑素C和尿微量白蛋白检测在早期发现HIV感染者肾功能损伤中的价值, 现进行横断面研究, 报道如下。

资料与方法

一、研究对象

以2019年2~5月于首都医科大学附属北京地坛医院感染一科住院的HIV感染者为研究对象。纳入标准: ①年龄大于14岁的HIV感染者。②依从性好, 能够配合完成血尿标本采集。排除标准: 泌尿系结石、泌尿系结核、泌尿系肿瘤的患者。纳入患者均完善尿常规、尿微量白蛋白、血肌酐以及血清胱抑素C的检测。为除外尿标本污染等因素的影响,

尿常规及尿微量白蛋白异常者, 均复查1次, 2次均异常则视为异常。本研究经首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会批准(批号: 京地伦科字2019第056-02号)。

二、方法

1. 检测方法: 血清胱抑素C测定: 取清晨空腹静脉血3.5 ml, 25℃下以3 000 r/min离心15 min(离心半径 $r = 19.5$ cm)后取上清, -80°C 保存。血清样本收集完毕后最终一起复融送检。试剂盒由迪亚莱博生物科技有限公司生产, 采用乳胶增强免疫比浊法, 检测仪器为HITACHI 7600全自动生化分析仪。按照产品说明书, 血清胱抑素C正常参考范围 ≤ 1.16 mg/L, > 1.16 mg/L为阳性。尿常规、尿微量白蛋白、血肌酐均于本院检验科检测。尿微量白蛋白使用免疫透射比浊法, 正常参考范围 < 1.9 mg/dl, ≥ 1.9 mg/dl为阳性。尿常规使用UF-1000i尿沉渣分析仪。血肌酐由H7600生化分析仪, 采用酶法检测, 本院检验科的血肌酐男性正常参考范围57~97 $\mu\text{mol/L}$, 女性正常参考范围41~73 $\mu\text{mol/L}$, 男性血肌酐 > 97 $\mu\text{mol/L}$ 或女性血肌酐 > 73 $\mu\text{mol/L}$ 视为血肌酐升高。肾小球率过滤(estimated glomerular filtration rate, eGFR)采用慢性肾脏疾病流行病学协作组(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI)建议的基于血肌酐的CKD-EPI公式进行计算^[11]。

2. 肾功能损伤的定义: 符合以下任何1条均视为存在肾功能损伤: 血清胱抑素C或血肌酐升高, $eGFR < 60$ ml/min $\cdot 1.73\text{m}^2$, 2次尿常规示尿蛋白或蛋

白尿, 2次尿微量白蛋白阳性。

3. 相对危险度的计算: 有暴露因素的研究对象肾功能损伤的患病率/无暴露因素的研究对象肾功能损伤的患病率。

三、统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行统计分析, 计量资料中年龄及eGFR呈正态分布, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示; 病程、病毒载量、CD4⁺ T淋巴细胞计数、血肌酐、血清胱抑素C、尿微量白蛋白呈非正态分布, 采用M (P25, P75) 表示, 采用秩和检验。阳性检出率比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般资料

共173例HIV感染者, 排除4例: 2例为肾结石, 1例为右肾结核, 1例为淋巴瘤累及左肾肾盂肾盏。最终共纳入169例, 平均年龄为(40±12)岁, 最小年龄16岁, 最大年龄76岁; 其中男性143例(85%), 女性26例(15%); 病程12(0, 72)个月, 病毒载

量为285(0, 144 325)拷贝/ml, CD4⁺ T淋巴细胞计数为121(43, 458)个/ μ l。入组研究对象的抗病毒治疗方案及血清胱抑素C、尿微量白蛋白水平见表1。

合并乙型肝炎、丙型肝炎、梅毒、高血压、糖尿病及肿瘤的患者例数及占总体研究对象的百分比分别为11(6.5%)、7(4.1%)、54(32.0%)、16(9.5%)、12(7.1%)和13(7.7%)。13例肿瘤患者中卡波西肉瘤5例, 肝癌2例, Burkitt淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤、大颗粒淋巴细胞白血病各1例, 胰腺癌、升结肠癌、甲状腺癌各1例。

将169例HIV感染者按CD4⁺ T淋巴细胞计数 < 200 个/ μ l与 ≥ 200 个/ μ l进行分组, 两组患者血清胱抑素C水平差异有统计学意义($Z = -3.02$ 、 $P = 0.003$), 但尿微量白蛋白水平差异无统计学意义($Z = -0.61$ 、 $P = 0.54$), 见表2。

二、实验室指标检测

尿常规示尿蛋白阳性者共5例, 尿蛋白程度为1+~2+。尿潜血24例, 尿潜血程度为1+~3+。其中4例患者同时存在血尿、蛋白尿。中位血

表1 169例不同抗病毒治疗方案 HIV 感染者的血清胱抑素 C、尿微量白蛋白水平

治疗方案	例 (%)	血清胱抑素C	尿微量白蛋白
		[M (P25, P75), mg/L]	[M (P25, P75), mg/L]
尚未开始抗病毒治疗	57 (33.7)	0.89 (0.80, 1.00)	0.70 (0.41, 1.39)
3TC+ TDF+ EFV	66 (39.1)	0.89 (0.80, 1.04)	0.70 (0.30, 1.37)
3TC+ TDF+ LPV/r	19 (11.2)	0.92 (0.85, 1.02)	0.94 (0.45, 1.32)
3TC+ TDF+ DTG	5 (3.0)	0.80 (0.74, 0.99)	0.53 (0.35, 1.08)
TAF/FTC/EVG/c	5 (3.0)	1.90 (0.86, 2.17)	1.18 (0.51, 2.80)
3TC+ AZT+ NVP	3 (1.8)	0.68、0.73、0.86 ^a	0.24、0.28、0.86 ^a
3TC+ AZT+ LPV/r	3 (1.8)	0.69、0.88、0.89 ^a	0.20、0.73、0.87 ^a
3TC+ TDF+ NVP	2 (1.2)	0.76、0.80 ^a	0.70、0.95 ^a
不规范抗病毒治疗	3 (1.8)	0.74、0.96、2.21 ^a	0.20、0.54、3.36 ^a
其他	6 (3.6)	1.04 (0.77, 1.24)	0.74 (0.22, 2.71)

注: ^a: 因例数仅2~3例, 检验结果不宜采用M (P25, P75)表示, 故将血清胱抑素C及尿微量白蛋白的检测值分别列出。3TC: 拉米夫定; TDF: 替诺福韦酯; EFV: 依非韦伦; LPV/r: 洛匹那韦/利托那韦; DTG: 多替拉韦; TAF/FTC/EVG/c: 丙酚替诺福韦/恩曲他滨/艾维雷韦/考比司他片(捷夫康); AZT: 齐多夫定; NVP: 奈韦拉平。不规范抗病毒治疗: 洛匹那韦/利托那韦单药治疗1例, 拉米夫定+洛匹那韦/利托那韦及拉米夫定+多替拉韦双药治疗各1例。其他: TDF+恩曲他滨+多替拉韦、拉米夫定+阿巴卡韦+洛匹那韦/利托那韦、拉米夫定+齐多夫定+依非韦伦、拉米夫定+司他夫定+依非韦伦、拉米夫定+司他夫定+奈韦拉平、拉米夫定+TDF+拉替拉韦三药联合治疗各1例

表2 169例不同 CD4⁺ T 淋巴细胞计数组 HIV 感染者血清胱抑素 C 和尿微量白蛋白水平

组别	例数	血清胱抑素C (mg/L)	尿微量白蛋白 (mg/dl)
CD4 ⁺ T < 200 个/ μ l组	98	0.94 (0.83, 1.05)	0.71 (0.38, 1.37)
CD4 ⁺ T ≥ 200 个/ μ l组	71	0.85 (0.77, 0.95)	0.70 (0.27, 1.19)
Z值		-3.02	-0.61
P值		0.003	0.54

肌酐为63.6 (54.6~73.0) $\mu\text{mol/L}$ 。平均eGFR为(113.3 \pm 19.0) $\text{ml/min}\cdot 1.73\text{ m}^2$ 。中位胱抑素C为0.89 (0.80~1.02) mg/L 。各项指标的阳性检出率及尿常规和血肌酐的基础上联合检测尿微量白蛋白和血清胱抑素C的总体阳性检出率见表3。

表3可见尿常规尿蛋白阳性者仅5例, 阳性检出率为3.0%, 大大低于尿微量白蛋白升高者(17例, 10.1%), 两者阳性检出率差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.9$ 、 $P = 0.007$)。可见检测尿微量白蛋白有利于早期发现肾功能损伤(上述17例尿微量白蛋白升高者未完全包含5例尿蛋白阳性者, 因5例患者中2例未完成尿微量白蛋白检测)。血肌酐升高者10例(5.9%), 而血清胱抑素C升高者为20例(11.8%), 两者阳性检出率差异具有统计学意义($\chi^2 = 3.0$ 、 $P = 0.042$), 可见检测血清胱抑素C有利于早期发现肾功能损伤(上述20例血清胱抑素C升高者未完全包含10例血肌酐升高者。因有3例血肌酐升高者血清胱抑素C水平正常)。可见单纯依据尿常规评估有无蛋白尿、以血肌酐水平为依据评估肾小球滤过功能会低估肾功能损伤的患病率。血肌酐和尿常规检测基础上联合血清胱抑素C及尿微量白蛋白检测在提高HIV感染者肾功能损伤检出率方面具有重要的意义。

三、肾功能损伤的危险因素

是否应用TDF及有无相关并发症的HIV感染者肾功能损伤的患病率见表4, 提示使用TDF及合并丙型肝炎、高血压、糖尿病、肿瘤的肾功能损伤的相对危险度分别为1.1、1.5、1.9、2.2和1.4, 提示上述因素是肾功能损伤的危险因素。合并乙型肝炎、梅毒的肾功能损伤的相对危险度均为0.9, 未提示为肾功能损伤的危险因素, 考虑可能与使用抗乙型肝炎病毒药物及驱梅治疗后原发病得到有效控制有关。

表3 169例 HIV 感染者各项指标的阳性检出率

检测指标	异常例数 (%)
尿常规	25 (14.8)
尿潜血	24 (14.2)
尿蛋白	5 (3.0)
尿微量白蛋白升高	17 (10.1)
血肌酐	10 (5.9)
eGFR < 60 $\text{ml/min}\cdot 1.73\text{ m}^2$	4 (2.4)
胱抑素C	20 (11.8)
联合检测 ^a	49 (30.0)

注: ^a: 联合检测为尿常规、尿微量白蛋白、血肌酐和血清胱抑素C共4种检测指标的联合

表4 49例发生肾功能损伤 HIV 感染者的危险因素

相关因素	肾功能损伤的患病率 (%)	相对危险度 (RR)
TDF治疗		1.1
是	30 (30.0)	
否	19 (27.1)	
乙型肝炎		0.9
是	3 (27.3)	
否	46 (29.1)	
丙型肝炎		1.5
是	3 (42.9)	
否	46 (28.4)	
梅毒		0.9
是	15 (27.8)	
否	34 (29.6)	
高血压		1.9
是	8 (50.0)	
否	41 (26.8)	
糖尿病		2.2
是	7 (58.3)	
否	42 (26.8)	
肿瘤		1.4
是	5 (38.5)	
否	44 (28.2)	

注: RR = 有暴露因素的研究对象肾功能损伤患病率 \div 无暴露因素的研究对象肾功能损伤患病率

讨 论

肌酐是生物体肌肉组织中肌酸的代谢终产物, 分子量为113 Da。可自由通过肾小球, 可被肾小管排泄, 肾小球滤过功能轻度下降时, 肾小管代偿性地增加肌酐排泄。所以肾小球滤过功能受损早期, 血肌酐并不增加, 此时采用血肌酐来判断肾小球滤过率的实际水平, 会造成对肾小球滤过率的过高估计^[12]。HIV感染者常出现肌肉受损^[13-14], 文献表明HIV感染本身即可以导致肌肉容积下降^[15]。HIV感染者服用的抗病毒药物如核苷类似物反转录酶抑制剂, 尤其是齐多夫定会导致肌病, 即使无明显的肌肉容积的下降, 但仍可能存在亚临床肌病, 使肌肉中肌酸含量下降, 从而使肌酐生成减少^[16]。美国一项横断面研究显示HIV感染者血肌酐水平低于非HIV感染者, HIV感染者依据血肌酐水平会过高估计肾小球滤过率, 肾脏疾病的患病率可能较之前预测的高^[16]。与本研究结果一致。

另外, 血肌酐包括内源性肌酐与外源性肌酐, 内源性肌酐由肌酸代谢产生, 与肌肉容积及肌

肉活动状况相关,外源性肌酐与饮食关系密切,来自动物骨骼肌。饮食中摄入大量的动物蛋白会导致血肌酐升高。同时,HIV感染者服用的抗病毒药物,如多替拉韦抑制肾小管对肌酐的排泄,导致血肌酐水平升高^[17]。上述因素导致血肌酐无法准确地反映肾功能。本研究中3例HIV感染者血肌酐水平升高但血清胱抑素C水平正常,考虑原因可能为血肌酐受上述因素的影响。

胱抑素C是一种低分子量碱性非糖化蛋白,分子量为13 kD,在所有有核细胞中持续地表达,产生速率相当恒定,不受肌肉容积和性别的影响。因其为小分子量蛋白质且在生理状态下带正电荷,可经过肾小球自由滤过,而不被肾小管排泄。肾脏是清除血清胱抑素C的唯一脏器。故血清胱抑素C是与肾小球滤过率相关性最好的内源性标志物,优于血肌酐^[12]。Husain等^[18]发现基于胱抑素C的eGFR与基于血肌酐的eGFR存在显著差异,前者低于后者。既往研究表明在HIV感染者中,基于胱抑素C的eGFR能更准确地评估肾功能^[19]。一项纳入922例HIV感染者的研究发现,基于血清胱抑素C的eGFR < 60 ml/min·1.73 m²使死亡风险增加2倍,而基于血肌酐的eGFR < 60 ml/min·1.73 m²未显示与死亡显著相关^[20]。可能归因于胱抑素C能更准确地反映肾功能。

既往研究表明,在HIV感染者中以尿常规作为蛋白尿筛查的敏感性低^[21],因此有学者建议,HIV感染者应筛查尿微量白蛋白以早期发现肾功能损伤^[22];与本研究结果一致。本研究中尿微量白蛋白的阳性检出率为10.1%,而既往研究报道尿微量白蛋白阳性检出率为14%~61%^[21],考虑原因为本研究HIV感染者2次尿微量白蛋白均升高方视为异常,而既往研究均采用1次尿微量白蛋白检测结果。

既往研究提示HIV感染者发生肾功能损伤的危险因素有应用TDF^[23]及合并高血压、糖尿病、乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒感染等^[1,24];与本文研究结果一致,但本研究中上述因素的相对危险度数值较小,证据级别低。然而,亦有研究显示HIV感染者接受含TDF的治疗方案与不含TDF的治疗方案相比血肌酐和eGFR的动态变化差异无统计学意义^[25]。尽管TDF致肾功能损伤仍有争议,但相关指南^[8]仍建议合并肾脏疾病的HIV感染者尽量避免应用TDF。另外,本研究显示CD4⁺T淋巴细胞计数 < 200个/μl者水平高于CD4⁺T淋巴细胞计数 ≥ 200个/μl者血清胱抑素C,提

示CD4⁺T淋巴细胞计数低可能是肾功能损伤的危险因素之一,与既往研究相一致^[26]。

本研究首次在国内探讨通过联合检测血清胱抑素C和尿微量白蛋白以早期发现HIV感染人群中肾功能损伤者,对改善该人群的预后具有重要临床意义。同时,本文也存在不足之处:本研究无对照组,无法比较HIV感染者的血肌酐水平是否显著低于非HIV感染者,因此尚无足够的证据支持在HIV感染者中检测血清胱抑素C以评估肾功能的重要性大于普通人群。另外,因本研究样本量不够大,未能进一步观察使用齐多夫定等药物的HIV感染者血肌酐水平是否较未使用此类药物的更低,尚待扩大样本量进一步研究。

综上,对HIV感染者仅检测血肌酐和尿常规以评估有无肾功能损伤会低估肾功能损伤的患病率。联合检测血清胱抑素C和尿微量白蛋白有利于早期发现肾功能损伤,并指导临床采取相应的措施,保护肾功能,避免肾损害加重,改善HIV感染者的预后。同时应关注抗病毒药物及并发症对于HIV感染者发生肾功能损伤的影响,对于此类患者更应尽早监测肾功能,以便早期干预。

参 考 文 献

- [1] Cao Y, Gong MC, Han Y, et al. Prevalence and risk factors for chronic kidney disease among HIV-infected antiretroviral therapy-naive patients in Mainland China: A multicenter cross-sectional study[J]. *Nephrology*,2013,18(4):307-312.
- [2] Ekrikpo UE, Kengne AP, Bello AK, et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*,2018,13(4):e0195443.
- [3] Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. *Kidney Int*,2018,93(3):545-559.
- [4] Doshi S, Ucanda M, Hart R, et al. Incidence and risk factors for renal disease in an outpatient cohort of HIV-infected patients on antiretroviral therapy[J]. *Kidney Int Rep*,2019,4(8):1075-1084.
- [5] Fine DM, Perazella MA, Lucas GM, et al. Renal disease in patients with HIV infection: epidemiology, pathogenesis and management[J]. *Drugs*,2008,68(7):963-980.
- [6] Alfano G, Cappelli G, Fontana F, et al. Kidney disease in HIV infection[J]. *J Clin Med*,2019,8(8):1254-1272.
- [7] Halle MP, Essomba N, Djantio H, et al. Clinical characteristics and outcome of HIV infected patients with chronic kidney disease in Sub Saharan Africa: an example from in Cameroon[J]. *BMC Nephrol*,2019,20(1):253-263.
- [8] 李航,张福杰,卢洪洲,等. HIV感染合并慢性肾脏病患者管理专家共识[J]. *中国艾滋病性病*,2017,23(6):578-581.
- [9] 代小英,姜楠,熊玮平. 血清胱抑素C和其他肾功能指标评价肾功能损害的差异比较[J]. *国际检验医学杂志*,2014,35(14):1953-1954.

- [10] Falasca K, Di Nicola M, Porfilio I, et al. Predictive factors and prevalence of microalbuminuria in HIV-infected patients: a cross-sectional analysis[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1):255-262.
- [11] Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11):825-830.
- [12] 王海燕主编. 肾脏病学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2009:440-442.
- [13] Gomes-Neto M, Rodriguez I, Léo AP, et al. Muscle strength and aerobic capacity in HIV-infected patients: A systematic review and Meta-analysis[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2018, 79(4):491-500.
- [14] Macdonald HM, Nettlefold L, Maan EJ, et al. Muscle power in children, youth and young adults who acquired HIV perinatally[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2017, 17(2):27-37.
- [15] Buehring B, Kirchner E, Sun Z, et al. The frequency of low muscle mass and its overlap with low bone mineral density and lipodystrophy in individuals with HIV--a pilot study using DXA total body composition analysis[J]. *J Clin Densitom*, 2012, 15(2):224-232.
- [16] Jones CY, Jones CA, Wilson IB, et al. Cystatin C and creatinine in an HIV cohort: the nutrition for healthy living study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(6):914-924.
- [17] Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study[J]. *Lancet*, 2013, 381(9868):735-743.
- [18] Husain SA, Willey JZ, Park Moon Y, et al. Creatinine-versus cystatin C-based renal function assessment in the Northern Manhattan Study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11):e0206839.
- [19] Yukawa S, Watanabe D, Uehira T, et al. Clinical benefits of using inulin clearance and cystatin C for determining glomerular filtration rate in HIV-1-infected individuals treated with dolutegravir[J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(3):199-205.
- [20] Choi A, Scherzer R, Bacchetti P, et al. Cystatin C, albuminuria, and 5-year all-cause mortality in HIV-infected persons[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(5):872-882.
- [21] Siedner MJ, Atta MG, Lucas GM, et al. Poor validity of urine dipstick as a screening tool for proteinuria in HIV-positive patients[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 47(2):261-263.
- [22] Masimango MI, Sumaili EK, Jadoul M, et al. Prevalence of microalbuminuria and diagnostic value of dipstick proteinuria in outpatients from HIV clinics in Bukavu, the Democratic Republic of Congo[J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15(15):146-150.
- [23] Cao Y, Han Y, Xie J, et al. Impact of a tenofovir disoproxil fumarate plus ritonavir-boosted protease inhibitor-based regimen on renal function in HIV-infected individuals: a prospective, multicenter study[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13(8):301.
- [24] Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(9):e96-138.
- [25] 李宁, 张程达, 李冠群, 等. 含替诺福韦的治疗方案对中国初治HIV/AIDS病人肾功能的影响[J]. *中国艾滋病性病*, 2015, 21(5):361-365.
- [26] Althoff KN, Gebo KA, Moore RD, et al. Contributions of traditional and HIV-related risk factors on non-AIDS-defining cancer, myocardial infarction, and end-stage liver and renal diseases in adults with HIV in the USA and Canada: a collaboration of cohort studies[J]. *Lancet HIV*, 2019, 6(2):e93-e104.

(收稿日期: 2020-04-15)

(本文编辑: 孙荣华)

赵娜新, 曾志立, 郜桂菊, 等. 血清胱抑素C和尿微量白蛋白联合检测在人类免疫缺陷病毒感染患者肾功能损伤检测中的应用价值[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2020, 14(6):461-466.