

# 基于超声指标和临床资料的列线图预测糖尿病肾病 高风险患者疾病进展的价值

赵峰 张伟 丁颖 晏文娟 张韬

**摘要** **目的** 基于超声指标和临床资料构建预测糖尿病肾病(DKD)高风险患者2年内出现疾病进展的列线图模型,探讨其临床应用价值。**方法** 前瞻性筛选符合DKD高风险标准的2型糖尿病患者443例并随访2年,根据期间是否进展为DKD分为DKD组与非DKD组,比较两组超声指标和临床资料的差异。采用单因素和多因素COX回归分析筛选DKD高风险患者2年内出现疾病进展的独立危险因素,构建列线图模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价模型的区分度;采用校准曲线评估模型的拟合优度;采用临床决策曲线评估模型的临床净收益。**结果** 最终371例DKD高风险患者完成随访,其中DKD组63例,非DKD组308例。DKD组年龄、糖尿病病程、糖化血红蛋白、肾叶间动脉阻力指数、基线尿白蛋白与肌酐比值及合并糖尿病视网膜病变、高血压、血脂紊乱占比均高于非DKD组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。单因素和多因素COX回归分析显示,糖尿病病程、肾叶间动脉阻力指数、合并糖尿病视网膜病变及高血压均为DKD高风险患者2年内出现疾病进展的独立危险因素(均 $P<0.05$ )。基于上述独立危险因素构建列线图模型,ROC曲线分析显示模型具有较好的区分度,曲线下面积为0.783(95%可信区间:0.738~0.824),高于各因素单独应用(均 $P<0.05$ );校准曲线显示模型拟合度较好( $\chi^2=6.392, P=0.592$ );临床决策曲线显示模型具有良好的临床净收益。**结论** 基于超声指标和临床资料构建的列线图模型可较好地预测DKD高风险患者2年内出现疾病进展的风险,具有较好的临床应用价值。

**关键词** 超声检查;糖尿病肾病;微量白蛋白尿;肾叶间动脉;列线图  
[中图分类号]R445.1;R692 [文献标识码]A

## Value of nomogram based on ultrasound index and clinical data in predicting disease progression in high-risk diabetic kidney disease patients

ZHAO Feng, ZHANG Wei, DING Yin, YAN Wenjuan, ZHANG Tao

Department of Ultrasound, Shanghai Pudong New Area Guangming Traditional Chinese Medicine Hospital, Shanghai 201399, China

**ABSTRACT** **Objective** To establish a nomogram model based on ultrasound index and clinical data in predicting disease progression within 2 years in high-risk diabetic kidney disease (DKD) patients, and to explore its clinical application value. **Methods** A total of 443 patients with type 2 diabetes who met the high-risk criteria for DKD were prospectively screened and followed up for 2 years. Patients who progressed to DKD during this period were defined as the DKD group, while those who did not progressed were defined as the non-DKD group. Univariate and multivariate COX regression were used to analyze the independent risk factors for disease progression within 2 years in high risk patients with DKD, and a nomogram model was established. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the differentiation of the model. Calibration curve was used to evaluate the goodness of fit of the model. Clinical decision curve was used to evaluate the clinical net benefit of the model. **Results** A total of 371 high-risk DKD patients were followed up, including 63 cases in the DKD group and 308 cases in the non-DKD group. The age, duration of diabetes, glycosylated hemoglobin, renal interlobar resistance index, baseline urinary protein to creatinine ratio and the proportion of diabetic retinopathy, hypertension, dyslipidemia in DKD group were

基金项目:浦东新区卫生健康委员会面上项目(PW2020A-54)

作者单位:201399 上海市浦东新区光明中医医院超声科(赵峰、张伟、丁颖、晏文娟);上海市浦东新区老年医院党委办公室(张韬)

通讯作者:张韬, Email: hnsqzhangtao@126.com

higher than those in non-DKD group, the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). Univariate and multivariate COX regression analysis showed that the duration of diabetes, renal interlobar resistance index, and the presence of diabetic retinopathy and hypertension were independent risk factors for disease progression within 2 years in high-risk DKD patients (all  $P < 0.05$ ). The nomogram model was established based on above independent risk factors, ROC curve analysis showed the model had good discrimination, the area under the curve was 0.783 (95% confidence interval: 0.738~0.824), which was higher than that of individual factor, and the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). In addition, the calibration curve showed a good fitting ( $\chi^2 = 6.392, P = 0.592$ ), and the clinical decision curve had a good net benefit. **Conclusion** The nomogram based on ultrasound index and clinical data has good clinical application value in predicting the disease progression within 2 years in high-risk DKD patients.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Diabetic kidney disease; Microalbuminuria; Renal interlobar artery; Nomogram

近年来,微量白蛋白尿(microalbuminuria, MAU)作为早期糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)传统标志物的有效性出现争议<sup>[1]</sup>。一项关于合并 MAU 的 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的临床干预研究<sup>[2]</sup>显示,31% 的患者经过约 8 年的积极治疗后仍进展为大量白蛋白尿,表明部分合并 MAU 的糖尿病患者肾脏可能已受到不同程度损伤<sup>[3]</sup>。而在出现 MAU 前识别 DKD 高风险患者并进行积极干预可有效逆转疾病进程。2020 年卫生部激素与发育重点实验室提出了易于临床推广的 DKD 风险预测模型<sup>[4]</sup>,但其无法评估高风险患者进展至 DKD 所需时间,且难以动态评估 DKD 风险变化。本研究应用该预测模型筛选 DKD 高风险患者并进行为期 2 年的随访,基于超声指标和临床资料构建列线图模型动态评估其 2 年内出现疾病进展的风险。

## 资料与方法

### 一、研究对象

前瞻性选取 2019 年 6 月至 2020 年 6 月于我院就诊的 T2DM 患者 2173 例,依据卫生部激素与发育重点实验室提出的 DKD 风险预测模型,将评分  $\geq 16$  分的患者定义为 DKD 高风险<sup>[4]</sup>。筛选出 443 例符合 DKD 高风险标准的患者进行随访,其中男 248 例,女 195 例,年龄 42~73 岁,平均(56.3 $\pm$ 9.1)岁,体质量指数(BMI)18.2~31.2 kg/m<sup>2</sup>,平均(25.33 $\pm$ 3.66)kg/m<sup>2</sup>。纳入标准:①年龄 40~75 岁;②尿白蛋白和估算肾小球滤过率(eGFR)均正常;③均能配合完成相关检查且资料完整。排除标准:①基线资料及随访期间发现急性肾损伤、原发性肾小球肾炎、尿路感染、尿路结石等其他可能影响肾功能的疾病;②检查资料不完整。本研究经我院医学伦理委员会批准(GMEC-KY-2020010),所有患者均知情同意。

### 二、仪器与方法

1. 超声检查:使用 GE Logiq S 8 彩色多普勒超声诊断仪,凸阵探头,频率 3.5 MHz。患者取侧卧位,先使用二维超声观察肾脏大小、形态,然后使用 CDFI 观察肾内动脉血流分布情况,脉冲多普勒测量肾主动脉、肾段动脉、肾叶间动脉收缩期最大血流速度及舒张期最低血流速度,计算肾主动脉阻力指数(MRI)、肾段动脉阻力指数(SRI)、肾叶间动脉阻力指数(IRI)。所有指标均由 2 名具有 10 年以上工作经验的超声医师重复测量 3 次,取平均值。

2. 临床资料收集:收集患者年龄、性别、BMI、糖尿病病程、吸烟情况,以及是否合并糖尿病视网膜病变(DR)、高血压、血脂紊乱;实验室检测其糖化血红蛋白(HbA1c)、尿白蛋白与肌酐比值(UACR)及 eGFR。血脂紊乱诊断标准(至少符合下列 1 项)<sup>[5]</sup>:空腹总胆固醇  $\geq 5.2$  mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇  $\geq 3.4$  mmol/L、甘油三酯  $\geq 1.7$  mmol/L 或高密度脂蛋白胆固醇  $< 1.0$  mmol/L。

3. 肾功能评估:以患者随访前 UACR 和 eGFR 为基线数据,每次随访重新评估患者肾功能。至少符合下列 1 项即诊断为 DKD:①排除干扰因素的情况下,3~6 个月内的 3 次检测中至少 2 次 UACR  $\geq 30$  mg/g 或尿白蛋白排泄率  $\geq 30$  mg/24 h;② eGFR  $< 60$  ml $\cdot$ min<sup>-1</sup> $\cdot$ 1.73 m<sup>-2</sup>,并持续 3 个月以上<sup>[6]</sup>。

4. 随访情况:本研究随访时间为 2021 年 1 月至 2023 年 1 月,以 DKD 确诊为随访终点事件。若患者在随访期间未确诊为 DKD,则至少随访 2 次(2 次检查时间需间隔 12 个月以上)。根据随访结果,将出现终点事件的患者归为 DKD 组,未出现终点事件的患者归为非 DKD 组。

### 三、统计学处理

应用 SPSS 22.0、MedCalc 19.2.1 及 R 4.2.1 统计软件,先采用 Shapiro-Wilk 检验评估计量资料是否符合

正态分布,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例或率表示,采用  $\chi^2$  检验。采用单因素和多因素 COX 回归分析筛选 DKD 高风险患者 2 年内出现疾病进展的独立危险因素,并构建列线图模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价模型的区分度,曲线下面积(AUC)比较采用 *Delong* 检验;采用校准曲线评估模型的拟合优度,并进行 Hosmer-Lemeshow 检验;采用临床决策曲线评估模型的临床净收益。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

最终 371 例 DKD 高风险患者完成随访,其中 DKD 组 63 例,非 DKD 组 308 例。DKD 高风险患者 2 年内出现疾病进展的发生率为 16.98%。患者筛选及模型构建与验证的工作流程见图 1。

#### 一、两组超声指标和临床资料比较

DKD 组年龄、糖尿病病程、HbA1c、IRI、基线 UACR 及合并 DR、高血压、血脂紊乱占比均高于非 DKD 组,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。见表 1 和图 2。

#### 二、DKD 高风险患者 2 年内出现疾病进展的单因素和多因素 COX 回归分析

将两组比较差异有统计学意义的超声指标和临床资料纳入单因素和多因素 COX 回归分析,结果显示糖尿病病程、IRI 及合并 DR、高血压均为 DKD 高风险患者 2 年内出现疾病进展的独立危险因素(均  $P<0.05$ )。见表 2。

#### 三、ROC 曲线分析

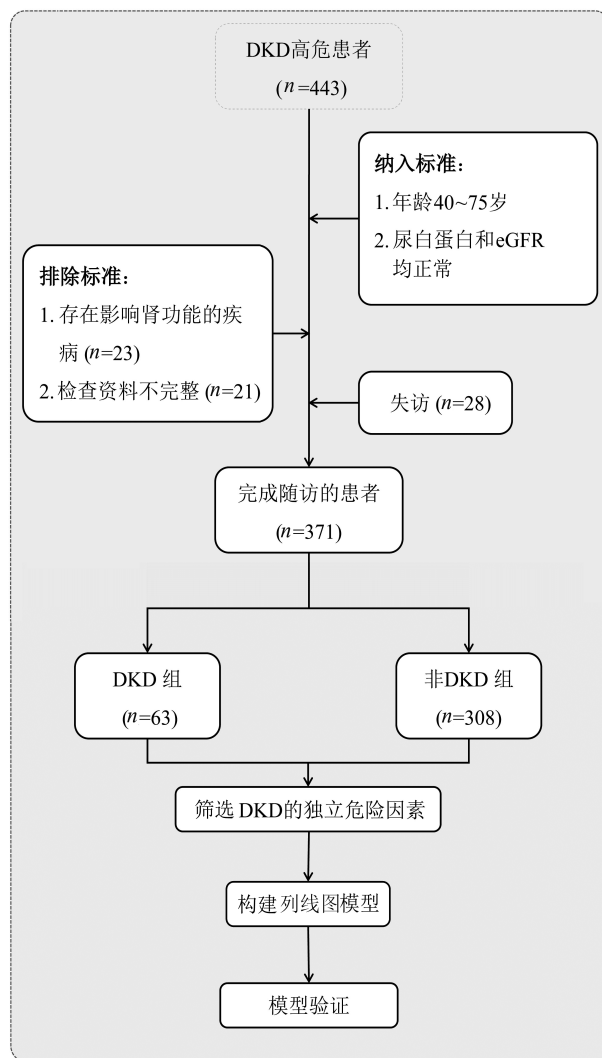


图 1 患者筛选及模型构建与验证的工作流程图

ROC 曲线分析显示,糖尿病病程、IRI 及合并 DR、高血压预测 DKD 高风险患者 2 年内出现疾病进展的 AUC 分别为 0.639(95% 可信区间:0.587~0.688)、0.660

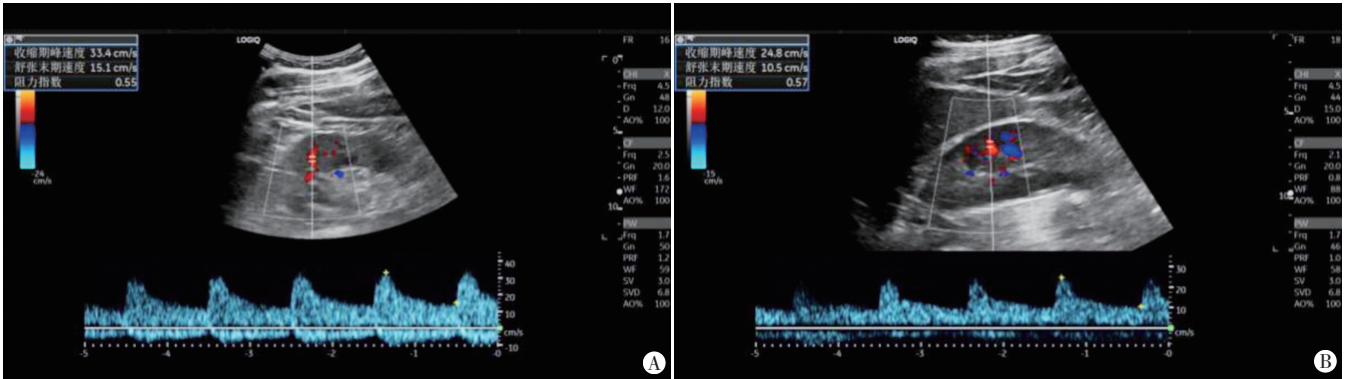
表 1 两组超声指标和临床资料比较

组别	年龄(岁)	性别(例)		BMI(kg/m <sup>2</sup> )	糖尿病病程(年)	吸烟(例)	高血压(例)	血脂紊乱(例)	DR(例)
		男	女						
非 DKD 组 (308)	54.5±8.3	172	136	25.33±3.66	8 (4,11)	150	56	21	51
DKD 组 (63)	57.0±6.9	33	30	25.93±3.25	9 (7,14)	29	29	13	26
<i>Z</i> /χ <sup>2</sup> 值	2.266	0.254		1.290	3.383	0.149	22.960	11.994	19.419
<i>P</i> 值	0.024	0.614		0.198	0.001	0.699	<0.001	0.001	<0.001

组别	HbA1c (%)	超声指标			基线 UACR (mg/g)	基线 eGFR (ml·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup> )
		MRI	SRI	IRI		
非 DKD 组 (308)	8.2 (7.3,9.1)	0.57 (0.53,0.60)	0.56 (0.53,0.60)	0.56 (0.53,0.60)	14.2 (12.3,16.5)	100.5±15.8
DKD 组 (63)	9.0 (6.8,9.4)	0.57 (0.55,0.61)	0.56 (0.55,0.60)	0.58 (0.56,0.62)	15.0 (13.1,17.1)	96.8±15.1
<i>Z</i> /χ <sup>2</sup> 值	2.432	0.950	0.342	4.006	2.098	1.708
<i>P</i> 值	0.015	1.243	0.214	<0.001	0.036	0.088

BMI: 体质量指数; DR: 糖尿病视网膜病变; HbA1c: 糖化血红蛋白; MRI: 肾主动脉阻力指数; SRI: 肾段动脉阻力指数; IRI: 肾叶间动脉阻力指数; UACR: 尿白蛋白与肌酐比值; eGFR: 估算肾小球滤过率



A:非DKD组患者(女,55岁),IRI为0.55;B:DKD组患者(男,65岁),IRI为0.57

图2 两组IRI测量图

表2 DKD高风险患者2年内出现疾病进展的单因素和多因素COX回归分析

变量	单因素COX回归		多因素COX回归	
	HR值(95%可信区间)	P值	HR值(95%可信区间)	P值
年龄	1.034(1.003~1.067)	0.034	1.028(0.995~1.061)	0.095
糖尿病病程	1.132(1.062~1.207)	<0.001	1.086(1.016~1.171)	0.024
DR	2.891(1.750~4.774)	<0.001	1.825(1.104~3.521)	0.018
高血压	2.881(1.756~4.729)	<0.001	2.675(1.621~4.415)	<0.001
血脂紊乱	2.753(1.495~5.067)	0.001	1.145(0.554~2.368)	0.715
HbA1c	1.199(1.019~1.412)	0.029	1.088(0.928~1.275)	0.300
IRI	1.101(1.045~1.160)	<0.001	1.079*(1.022~1.140)	0.007
基线UACR	1.103(1.012~1.201)	0.025	1.091(0.928~1.275)	0.062

(95%可信区间:0.609~0.708)、0.624(95%可信区间:0.572~0.673)、0.640(95%可信区间:0.588~0.688)。见图3。

四、列线图模型的建立与验证

基于上述独立危险因素构建预测DKD高风险患者2年内出现疾病进展的列线图模型(图4),列线图中每个预测因素的HR值分配对应的分数,通过计算4个预测因素的总分评估DKD高风险患者2年内出现疾

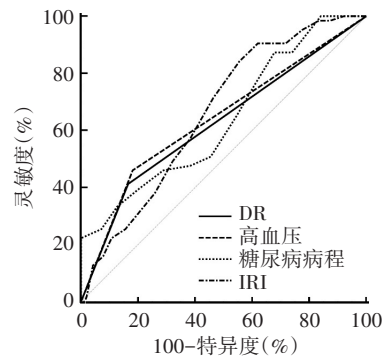


图3 各独立危险因素预测DKD高风险患者2年内出现疾病进展的ROC曲线图

病进展的风险,概率>0.5提示进展风险高。

ROC曲线分析显示,列线图模型预测DKD高风险患者2年内出现疾病进展的区分度较好,AUC为0.783(95%可信区间:0.738~0.824),高于各因素单独应用(均P<0.05);校准曲线显示列线图模型的拟合度较好( $\chi^2=6.392, P=0.592$ );临床决策曲线显示列线图模型具有良好的临床净收益,表明其在临床决策方面具有良好的应用价值。见图5。

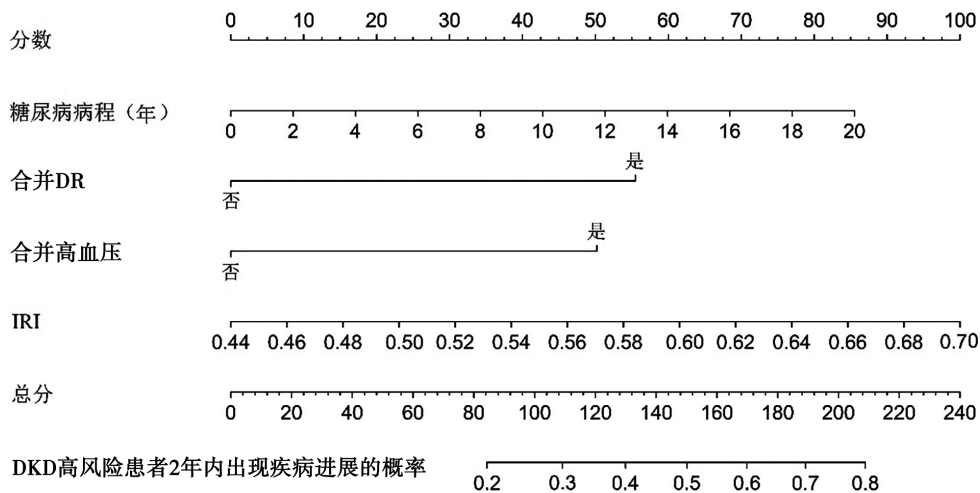


图4 预测DKD高风险患者2年内出现疾病进展的列线图模型



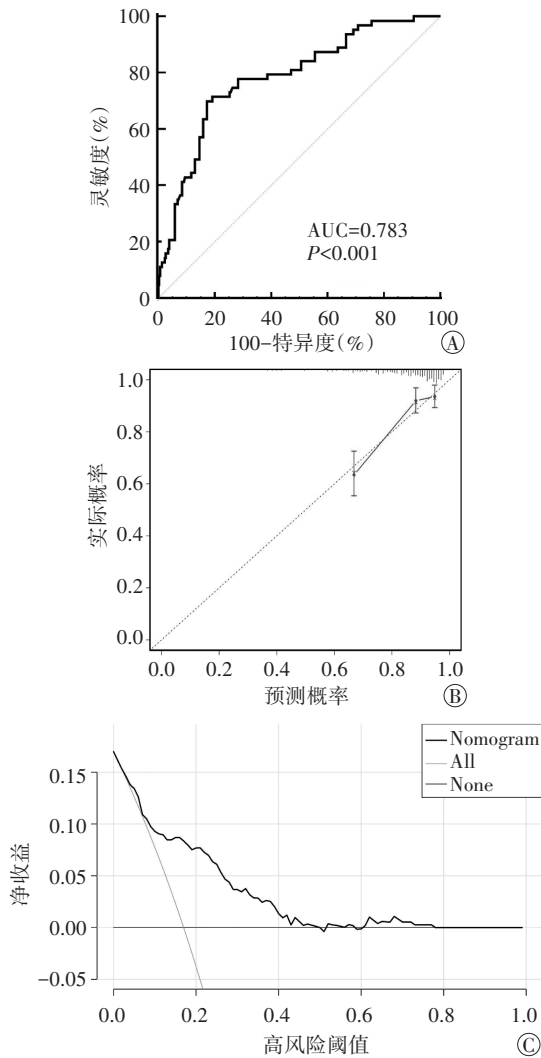


图5 列线图模型预测DKD高风险患者2年内出现疾病进展的ROC曲线图(A)、校准曲线图(B)及临床决策曲线图(C)

### 讨论

MAU的不稳定使其作为DKD早期标志物的可靠性受到质疑,研究<sup>[7-8]</sup>表明即使在MAU阶段进行临床干预,也有部分患者无法逆转或延缓DKD的进展。这是由于在MAU阶段,某些患者已经出现了肾小球基底膜增厚、系膜扩张等结构性改变,使得干预效果受限<sup>[9-10]</sup>。虽然卫生部激素与发育重点实验室已提出DKD风险预测模型,但其在评估疾病进展时间和动态风险方面存在局限。本研究通过综合分析患者的超声指标和临床资料,收集2年的随访数据,构建了新的列线图模型,旨在动态评估DKD高风险患者短期(2年内)出现疾病进展的风险,从而在MAU升高前的亚临床阶段实施早期干预。该阶段eGFR仍正常,肾小球滤过功能尚未受到损坏,有利于更好地逆转疾病进展<sup>[11-12]</sup>。同时,客观的预测风险值也可以进一步提高

患者的治疗依从性,有助于临床动态评估患者出现疾病进展的风险,延缓甚至阻止高风险患者进展为DKD。

虽然从众多糖尿病患者中识别出短期内可能会进展为MAU的高风险患者具有重要的临床意义,但是由于该人群基数较大且疾病进展缓慢,因此仍然具有挑战性。本研究采用单因素和多因素COX回归分析最终筛选出4个独立危险因素,发现除了常见的临床资料(糖尿病病程、合并高血压和DR)外,IRI是唯一反映DKD高风险患者短期内出现疾病进展的超声指标。分析原因:DKD主要损伤肾脏微血管,其发生发展必然会导致肾脏血流动力学改变<sup>[13]</sup>。正常情况下,肾动脉血流呈分支状,DKD导致的肾脏血管损伤往往从未梢逐渐向主干方向发展<sup>[14]</sup>,因此检测靠近末梢且走行平直的肾叶间动脉对于发现早期肾损害更敏感。在DKD极早期,肾小球增大且基底膜增厚,导致肾小球滤过率高,此时阻力指数往往较低。随着疾病进展,肾损害加重,肾小球逐渐硬化,导致肾脏血流灌注下降,阻力指数逐渐增高,当疾病发展至MAU阶段时,阻力指数通常超出正常范围<sup>[15-16]</sup>。因此,IRI可以作为一项有效评估DKD高风险患者短期内出现疾病进展风险的指标。

本研究所构建的列线图模型可动态评估短期内出现疾病进展的DKD高风险患者,为临床医师提供一种直观且可靠的工具。该模型具有较好的区分度(AUC为0.783),与卫生部激素与发育重点实验室提出的模型相似<sup>[4]</sup>。值得强调的是,本研究构建的列线图模型是在卫生部激素与发育重点实验室的预测模型基础上完成的,目的是对其进行完善,使其能够动态评估DKD高风险患者短期内出现疾病进展的风险,该模型在区分度、拟合度和临床适用性方面均表现出较好价值。该模型可通过每年的随访动态分析DKD高风险患者的疾病进展风险,当患者总分>150分时,提示其在未来2年内出现疾病进展的概率>50%,为临床制定有针对性的干预措施提供了依据。临床医师可以针对此类高风险患者制定更合理的治疗方案,以延缓疾病进展;若第2年该患者的总分降低至150分以下,说明治疗方案有效;反之,则可能需要采取更积极的干预措施。

本研究的局限性:①患者临床资料的采集来自常规检查,未针对研究需要设计更有针对性的检查,可能遗漏部分重要指标(如肾皮质硬度),从而影响模型的预测价值;②本研究为单中心研究,样本量有限且随访时间仅2年,可能会限制临床全面了解DKD高风险

险患者的疾病进展。今后可开展多中心、前瞻性队列研究并延长随访时间,以更准确地评估DKD高风险患者的疾病进展情况,提高预测模型的准确性和实用性。

综上所述,基于超声指标和临床资料构建的列线图模型能较好地识别2年内可能出现疾病进展的DKD高风险患者,从而在MAU升高前的亚临床阶段实施早期干预,有望延缓甚至阻止高风险患者进展为DKD,具有较好的临床应用价值。

#### 参考文献

- [1] 焦素敏,李绍梅,闫喆,等.早期糖尿病肾病:远远不止微量白蛋白尿[J].医学争鸣,2018,9(6):34-37.
- [2] Gaede P, Tarnow L, Vedel P, et al. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(11):2784-2788.
- [3] Thethi TK, Batuman V. Challenging the conventional wisdom on diabetic nephropathy: is microalbuminuria the earliest event? [J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33(3):191-192.
- [4] Jiang W, Wang J, Shen X, et al. Establishment and validation of a risk prediction model for early diabetic kidney disease based on a systematic review and Meta-analysis of 20 cohorts [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(4):925-933.
- [5] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J].中华心血管病杂志,2016,44(10):833-853.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组.中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J].中华糖尿病杂志,2019,11(1):15-28.
- [7] Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, et al. Treatment of diabetic kidney disease: current and future [J]. *Diabetes Metab J*, 2021, 45(1):11-26.
- [8] McGrath K, Edi R. Diabetic kidney disease: diagnosis, treatment, and prevention [J]. *Am Fam Physician*, 2019, 99(12):751-759.
- [9] Sugahara M, Pak WLW, Tanaka T, et al. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease [J]. *Nephrology*, 2021, 26(6):491-500.
- [10] 李慧灵,唐晨晨,申雨萍,等.糖尿病肾病发病机制与中西医结合治疗的研究进展[J].临床医学工程,2023,30(8):1175-1176.
- [11] Natesan V, Kim SJ. Diabetic nephropathy—a review of risk factors, progression, mechanism, and dietary management [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2021, 29(4):365-372.
- [12] Bonner R, Albajrami O, Hudspeth J, et al. Diabetic kidney disease [J]. *Prim Care*, 2020, 47(4):645-659.
- [13] Warren AM, Knudsen ST, Cooper ME. Diabetic nephropathy: an insight into molecular mechanisms and emerging therapies [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(7):579-591.
- [14] Saulnier PJ, Bjornstad P. Renal hemodynamic changes in patients with type 2 diabetes and their clinical impact [J]. *La Presse Médicale*, 2023, 52(1):104175.
- [15] 何翠玲,孙振杰,樊筱军.2型糖尿病患者肾动脉血流变化及彩色多普勒超声对糖尿病肾病早期诊断价值[J].现代仪器与医疗,2018,24(2):11-13.
- [16] 何博,陈日超,易莉娜,等.彩色多普勒超声检查参数评估肾动脉血流变化与检测平均血小板体积及血小板分布宽度对早期2型糖尿病肾病的诊断价值[J].中国医学装备,2023,20(2):82-87.

(收稿日期:2023-04-18)

## 《临床超声医学杂志》征订启事

《临床超声医学杂志》是经国家科委批准,集超声影像诊断、治疗、工程及基础研究为一体的科技刊物。国内外公开发行,月刊。为“中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊”“中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)”。设有临床研究、实验研究、病例报道、述评、专家讲座、工程及译文等栏目,报道超声医学领域影像诊断与治疗的先进技术和前沿进展,为广大临床超声医师和研究人员提供良好的学术交流平台。

本刊刊号:ISSN 1008-6978;CN 50-1116/R。邮发代号:78-116。

每期定价:19元,全年228元(含邮寄费)。请到全国各地邮局订阅,也可直接向本刊编辑部订阅。

地址:重庆市渝中区临江路74号,重庆医科大学附属第二医院内,临床超声医学杂志编辑部。邮编:400010。

联系电话:023-63811304,023-63693117。

Email:lccscq@vip.163.com。