

老年 2 型糖尿病合并高血压患者肠道微生物分布与估算肾小球滤过率的关系

蔡雅卫 李建辉 叶森森 蔡珂丹 朱瑶 徐宁

【摘要】目的 探讨老年 2 型糖尿病合并高血压患者肠道微生物分布与估算肾小球滤过率(eGFR)的关系。**方法** 选取老年 2 型糖尿病合并高血压患者 225 例为研究对象,以改良的肾脏病膳食改良试验(MDRD)方程计算患者入院时的 eGFR,分为 eGFR 降低组[$<60\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$] 63 例和 eGFR 正常组[$\geq 60\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$] 162 例。分析并比较两组患者一般临床资料和生化检查、肠道微生物计数结果,并采用 logistic 回归方程分析肠道微生物与 eGFR 降低的关系。**结果** 与 eGFR 正常组比较,eGFR 降低组收缩压、空腹血糖、餐后 2h 血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、尿酸、血肌酐、血尿素氮、白细胞计数、C 反应蛋白水平均较高(均 $P<0.05$);乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌计数均显著偏低(均 $P<0.05$);肠杆菌、酵母菌计数显著偏多(均 $P<0.05$);肠球菌计数略低,但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。多元 logistic 回归方程分析显示肠杆菌、酵母菌是老年 2 型糖尿病合并高血压患者 eGFR 降低的危险因素($OR=1.456, 1.278$, 均 $P<0.05$);乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌是老年 2 型糖尿病合并高血压患者 eGFR 的保护性因素($OR=0.472, 0.510, 0.673$, 均 $P<0.05$)。**结论** 2 型糖尿病合并高血压患者肾功能损害发生率较高,且与肠道菌群失调密切相关(益生菌减少,致病菌增加),在治疗中应当密切关注此类患者的肠道菌群失调情况,及早干预以降低肾脏损害发生的风险。

【关键词】 老年人 2 型糖尿病 高血压病 估算肾小球滤过率 肠道菌群

Relationship between intestinal microbial distribution and estimated glomerular filtration rate in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension CAI Yawei, LI Jianhui, YE Sensen, et al. Department of Geriatrics, Ningbo Huamei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315010, China

【Abstract】Objective To investigate the relationship between intestinal microbial distribution and estimated glomerular filtration rate (eGFR) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hypertension. **Methods** Two hundred and twenty-five elderly T2DM patients with hypertension were recruited in the study. The eGFR was calculated by modified dietary improvement test (MDRD) equation. According to eGFR, the patients were divided into eGFR reduction [$<60\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$] group ($n=63$) and eGFR normal [$\geq 60\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$] group ($n=162$). Clinical data and biochemical test findings were collected, and the intestinal microorganism counts of the two groups were detected. Logistic regression was used to analyze the relationship between intestinal microorganisms and the decrease of eGFR. **Results** Compared with the normal eGFR group, the systolic blood pressure (SBP), fasting blood glucose (FPG), 2-h postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), triglyceride (TG), uric acid (UA), creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN), white blood cell count (WBC), and C-reactive protein (CRP) levels in the eGFR reduction group were higher (all $P<0.05$). The counts of lactobacillus, bifidobacterium and bacteroides in the eGFR reduction group were significantly lower than those in the eGFR normal group (all $P<0.05$); the counts of enterobacteria and yeasts in the eGFR reduction group were significantly higher than those in the eGFR normal group (all $P<0.05$); the counts of enterococci in the eGFR reduction group were slightly lower than those in the eGFR normal group, but there was no significant difference ($P>0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that enterobacter and yeast were risk factors for eGFR reduction ($OR=1.456, 1.278, P<0.05$); while lactobacillus, bifidobacterium and bacteroides were protective factors for eGFR in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension ($OR=0.472, 0.510, 0.673$, all $P<0.05$). **Conclusion**

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.19.2019-921

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2019KY174)

作者单位:315010 中国科学院大学宁波华美医院老年医学科(蔡雅卫、叶森森、朱瑶、徐宁),内分泌科(李建辉),肾内科(蔡珂丹)

通信作者:蔡雅卫, E-mail: caiyaweib@163.com

The incidence of renal dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients with hypertension is high, and intestinal flora disorders are closely related to eGFR. In the treatment of these patients, we should pay close attention to the intestinal flora disorders, and early intervention in order to reduce the risk of renal damage.

【Key words】 Elderly people Type 2 diabetes mellitus Hypertension Estimated glomerular filtration rate Intestinal flora

目前,随着我国老龄化趋势的加快,糖尿病和高血压患病率在老年群体中逐年增高,已成为危害我国老年人身体健康最突出的社会公共卫生问题。老年 2 型糖尿病合并高血压患者在临床中较为常见,此类高危群体因各脏器并发症发生率较高,预后较差,已引起临床高度关注^[1]。肠道菌群种类繁多,且数量庞大,在人体正常的生理功能、物质代谢调节、免疫防御、消化吸收中发挥了关键的作用。目前,肠道菌群失调亦已成为一种社会性问题,且得到了临床医师的普遍重视。然而,目前关于肠道菌群的研究多集中在胃肠道疾病领域,而与其他疾病的关系都被忽视。有研究证实,肠道菌群与代谢综合征、肥胖、糖尿病、心血管疾病的发生、发展密切相关^[2-4]。但肠道菌群是否与老年 2 型糖尿病合并高血压患者肾功能损害的发生相关则未见报道。临床中估算肾小球滤过率(eGFR)因其评价早期肾功能更为精确,因此常以其代替 GFR 评估肾功能。本研究探讨老年 2 型糖尿病合并高血压患者肠道微生物分布与 eGFR 的关系,以期为加强此类患者肾脏保护,降低并发症发生风险,改善预后提供新思路。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2015 年 4 月至 2018 年 4 月我院收治的老年 2 型糖尿病合并高血压患者 225 例。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)2 型糖尿病诊断符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[5]相关标准,高血压诊断符合《中国高血压防治指南 2010》^[6]相关标准;(3)患者签署知情同意书,并经过我院医学伦理委员会批准。排除标准:1 型糖尿病,继发性高血压,糖尿病急性并发症,合并严重心、肝、肾等脏器功能障碍,合并其他内分泌系统疾病,甲状腺疾病,严重感染性疾病,自身免疫系统疾病,恶性肿瘤,胃肠道手术史,纳入前 3 个月内服用过肠道菌群调节剂或抗生素者,合并严重的消化系统疾病者,肾功能衰竭者[eGFR $< 15\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$]。

1.2 方法

1.2.1 资料收集和实验室检查 收集患者入院时的临床资料,包括年龄、性别、体重指数(BMI)、腰臀比(腰围和臀围的比值)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、吸烟史(吸烟 ≥ 1 支/d,且时间持续 ≥ 1 年)、血脂异常史、服

用药物包括降糖药物[仅用胰岛素(INS),仅用口服降糖药(OA),INS+OA],降压药物包括钙离子拮抗剂(CCB)、 β -受体阻滞剂、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗(ACEI/ARB)。所有患者均抽取早晨 8:00 空腹静脉血 5ml,2 000r/min 离心 15min 后取血清,放置于 -80°C 冰箱中保存待测,采用日立 7600 型全自动生化仪检测空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPG)、尿酸(UA)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、肌酐(Cr)和血尿素氮(BUN)、D-二聚体(D-D);采用美国 BIO-RAD 公司生产的 VARIANT 型高压液相仪检测糖化血红蛋白(HbA_{1c});采用免疫比浊法测定 C 反应蛋白(CRP);采用全自动血细胞分析仪测定白细胞计数(WBC)和血小板计数(PLT)。

1.2.2 eGFR 按照改良的肾脏病膳食改良试验(MDRD)^[7]公式可求得 $\text{eGFR}=175\times\text{血清肌酐}-1.234\times 10\text{mg/L}\times\text{年龄}-0.179$ (女性为 $\times 0.79$)。按照美国肾脏病基金会于 2002 年制定的肾脏病患者生存质量指南(K/DOQI)^[8],eGFR 降低定义为 $< 60\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$,并按照此标准将纳入的患者分为 eGFR 降低组和 eGFR 正常组[$\geq 60\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$]。

1.2.3 肠道微生物检测 所有患者均在清晨留取新鲜粪便 30~50g,放置于无菌厌氧罐内送检验科检测(均 30min 内完成);将粪便制成均匀悬液(溶于 0.9%氯化钠注射液 250ml 中按照 1:10 的比例稀释,之后以相同方式将稀释液实施连续 10 倍的稀释直至 10^{-8})。取 50 μl 不同稀释度的稀释液,将其均匀涂抹在不同的需氧与厌氧培养基之中,温度维持在 37°C ,培养时间控制在 24~48h。最后对菌群实施定量和定性测定,包括益生菌(乳酸杆菌、双歧杆菌和拟杆菌)和致病菌(酵母菌、肠球菌和肠杆菌),以上菌群培养基均购自德国 Merck 公司,选择的菌落均在 30~300 的培养基实施计数,菌落形成单位(CFU)=平均菌落数 $\times$ 稀释倍数 $\times 50$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分比或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。老年 2 型糖尿病合并高血压患者 eGFR 降低的相关因素采用非条件二分类 logistic 回归分析(逐步分析法)。

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料的比较 纳入的 225 例患者中, 162 例 (72.0%) eGFR 正常 (eGFR 正常组), 63 例 (28.0%) eGFR 降低 (eGFR 降低组)。两组患者年龄、男性比例、BMI、腰臀比、DBP、吸烟比例、血脂异常比例、使用药物、D-D、PLT 比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 与 eGFR 正常组比较, eGFR 降低组 SBP、FPG、2hPG、HbA_{1c}、TG、UA、Cr、BUN、WBC、CRP 水平均较高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者肠道菌群分布及计数的比较 与 eGFR 正常组比较, eGFR 降低组乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌计数均显著偏低 (均 $P < 0.05$); 肠杆菌、酵母菌计数显著偏高 (均 $P < 0.05$); 肠球菌计数略低, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 见表 2。

2.3 老年 2 型糖尿病合并高血压患者 eGFR 降低的多元 logistic 回归方程分析 以患者是否发生 eGFR 降低

为因变量 (0=未发生, 1=发生), 以表 1 中两组比较差异有统计学意义的指标为自变量, 经过多元 logistic 回归方程分析显示肠杆菌、酵母菌是老年 2 型糖尿病合并高血压患者 eGFR 降低的危险因素; 乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌是老年 2 型糖尿病合并高血压患者 eGFR 的保护性因素。此外, SBP、HbA_{1c}、UA、Cr、CRP 亦是此类患者发生 eGFR 降低的危险因素。见表 3。

3 讨论

随着老年糖尿病和高血压患者的不断增多, 此类特殊群体中的肾脏功能减退现象逐渐突显出来, 已经引起的临床的高度关注。相关流行病学调查显示, 高血压患者中慢性肾脏病 (CKD) 检出率高达 39.1%^[9]。另一项研究显示, 社区老年人群中糖尿病的患病率为 24.8%, 糖尿病控制率为 15.9%, 且存在多种慢性并发症, 以肾损害最为常见^[10]。eGFR 是临床最常见的评价肾功能指标, 美国肾脏疾病基金会制定的 K/DOQI^[7] 中按照 eGFR 水平将慢性肾脏病分为 5 个等级, 并认为 3 期

表 1 两组患者一般资料资料的比较

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	男性[n(%)]	BMI(kg/m ²)	腰臀比	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	吸烟[n(%)]	血脂异常[n(%)]
eGFR 正常组	162	64.94 ± 4.80	96(59.26)	24.19 ± 3.23	0.90 ± 0.07	148.20 ± 15.95	88.12 ± 8.48	62(38.27)	40(24.69)
eGFR 降低组	63	66.24 ± 5.91	35(55.56)	24.45 ± 3.45	0.91 ± 0.08	154.54 ± 16.26	90.87 ± 10.199	25(41.27)	18(28.57)
<i>t</i> /χ ² 值		1.759	0.256	0.553	0.924	2.644	1.644	0.038	0.357
<i>P</i> 值		0.079	0.613	0.595	0.357	0.009	0.102	0.845	0.550

组别	<i>n</i>	降糖药物[n(%)]			降压药物[n(%)]			
		INS	OA	INS+OA	CCB	ACEI/ARB	β-受体阻滞剂	利尿剂
eGFR 正常组	162	30(18.52)	87(53.70)	45(27.78)	100(61.73)	90(55.56)	62(38.27)	26(16.05)
eGFR 降低组	63	14(22.22)	30(47.62)	19(30.16)	39(61.90)	31(49.21)	23(36.51)	13(20.63)
<i>t</i> /χ ² 值			0.397		0.001	0.736	0.060	0.666
<i>P</i> 值			0.528		0.981	0.391	0.807	0.415

组别	<i>n</i>	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	HbA _{1c} (%)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
eGFR 正常组	162	8.45 ± 2.10	12.48 ± 3.58	9.64 ± 2.77	5.16 ± 1.12	1.78 ± 0.45	3.06 ± 0.65	1.24 ± 0.38
eGFR 降低组	63	9.20 ± 2.17	13.62 ± 3.64	10.83 ± 2.90	5.27 ± 1.16	1.92 ± 0.44	3.12 ± 0.70	1.13 ± 0.35
<i>t</i> /χ ² 值		2.383	2.179	2.855	0.656	2.121	0.608	1.449
<i>P</i> 值		0.018	0.030	0.005	0.512	0.035	0.544	0.149

组别	<i>n</i>	UA(μmol/L)	Cr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	CRP(mg/L)	D-D(μg/L)	WBC(× 10 ⁹ /L)	PLT(× 10 ⁹ /L)
eGFR 正常组	162	348.40 ± 112.53	84.54 ± 15.84	5.34 ± 1.45	3.74 ± 1.84	295.84 ± 75.74	5.35 ± 1.12	212.84 ± 41.35
eGFR 降低组	63	389.73 ± 120.49	91.10 ± 17.90	6.28 ± 1.37	5.13 ± 2.10	317.91 ± 87.50	6.24 ± 1.46	221.62 ± 38.80
<i>t</i> /χ ² 值		2.416	3.026	4.208	4.869	1.892	5.111	1.508
<i>P</i> 值		0.017	0.003	0.00	<0.001	0.059	0.00	0.133

表 2 两组患者肠道菌群分布及计数的比较 (CFU/g)

组别	n	双歧杆菌	乳酸杆菌	拟杆菌	肠杆菌	肠球菌	酵母菌
eGFR 正常组	162	8.34 ± 0.52	7.44 ± 0.51	8.87 ± 0.48	11.14 ± 0.95	7.10 ± 0.83	4.12 ± 0.63
eGFR 降低组	63	7.37 ± 0.49	6.97 ± 0.46	8.20 ± 0.44	9.82 ± 0.76	6.84 ± 0.87	3.90 ± 0.57
t/χ ² 值		13.496	6.047	9.778	9.231	1.886	2.422
P 值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.061	0.016

表 3 老年 2 型糖尿病合并高血压患者 eGFR 降低的
多元 logistic 回归方程分析

变量	β 值	标准误 SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
SBP	0.811	0.299	12.450	0.00	2.250	1.762 ~ 5.678
HbA _{1c}	1.137	0.352	15.498	0.00	3.117	1.560 ~ 6.223
UA	1.047	0.348	5.495	0.019	2.849	2.105 ~ 8.223
Cr	1.047	0.348	8.238	0.004	4.734	2.105 ~ 8.223
CRP	0.566	0.251	4.546	0.033	1.761	1.412 ~ 3.776
双歧杆菌	-0.751	0.155	9.575	0.002	0.472	0.365 ~ 0.671
乳酸杆菌	-0.673	0.145	7.563	0.006	0.510	0.443 ~ 0.769
拟杆菌	-0.396	0.121	5.031	0.025	0.673	0.554 ~ 0.890
肠杆菌	0.376	0.147	4.806	0.028	1.456	1.224 ~ 2.178
酵母菌	0.245	0.107	6.447	0.011	1.278	1.108 ~ 1.684

[eGFR < 60 ml/(min · 1.73 m²)] 为 eGFR 降低或进入肾功能不全期。大量研究表明, eGFR 降低或肾功能不全全是心脑血管发病和死亡的独立预测因素^[7-8]。本研究在纳入的 255 例患者中, 63 例出现 eGFR 降低或肾功能不全, 发生率约为 28.00%, 应当引起临床的重视。

肠道菌群被认为是人体重要的微生态系统, 是居于机体肠道内种类繁多、数量庞大的微生物群体的总称。肠道内菌群种类约超过 1 000 种, 其编码的基因量约为人类自身基因的 100 倍, 亦被认为是调控人类生命健康和生理活动的“第二基因组”^[11]。正常情况下, 人体肠道中的益生菌能够帮助消化、吸收各类营养物质, 并参与胆汁酸转化、脂肪代谢、糖代谢的调控, 还通过“菌群抑制”效应发挥抑制肠道内致病菌的生长繁殖和定植, 促进肠道上皮黏膜细胞的分化, 维持肠道局部的机械和免疫屏障。若发生肠道菌群失调则导致益生菌降低, 致病菌增加, 肠道微生态环境破坏后导致各类疾病的发生^[2-3]。乳酸杆菌、拟杆菌、双歧杆菌是人体肠道内最常见的益生菌, 具有抑制致病菌生长、降低肠道 pH 值, 保证肠道菌群稳定的功效; 肠球菌、酵母菌、肠杆菌则是肠道常见的致病菌。近些年的研究显示, 肠道菌群与糖尿病、高脂血症、肥胖、心血管疾病发生、发展密切相关。由于乳酸杆菌、双歧杆菌等定植于近黏膜处, 且属于厌氧菌群, 对肠道内 pH 和环境的变化极为敏感, 糖尿病患者由于长期的糖代谢异常导致肠道黏膜中糖基化毒性产物增加, 引起肠道内厌氧环境和 pH 的改变, 因此, 糖尿病患者中肠道内益生菌可出现显著降低, 而致病菌则可增加, 造成肠道菌群失调^[12]。肠道菌群失调后革兰阴性菌比例增加, 其分泌的脂多糖可通过 Toll 受体 4 (TLR4) 激活核因子- κ B (NF- κ B), 从而诱发慢性炎症反应, 大量肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 释放引起胰岛 β 细胞结构与功能

受损, 引起胰岛素抵抗、糖耐量异常和代谢紊乱^[13-14]。此外, 肠道菌群失调后还能影响胆汁酸、短链脂肪酸 (SC-FAs) 的代谢, 降低胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 含量, 从而诱发胰岛素抵抗^[2, 15]。另有研究表明, 肠道内益生菌能够通过蛋白水解作用, 释放具有降压效应的活性肽类物质包括阿片肽、抑制肽、血管紧张素转换酶等, 从而抑制血管紧张素 II 的生成而发挥降压效果^[16-17]。Karbach 等^[18]研究显示, 肠道菌群失调的大鼠模型中单核细胞趋化蛋白 1、IL-17 等表达水平显著增高, 通过炎症反应造成血管内皮功能障碍, 并诱导肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 激活, 从而诱发高血压。本研究结果显示, eGFR 降低组乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌计数显著低于 eGFR 正常组, 肠杆菌、酵母菌计数显著高于 eGFR 正常组。多元 logistic 回归方程矫正混杂因素后显示肠杆菌、酵母菌是此类患者发生 eGFR 降低的危险因素, 乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌是此类患者 eGFR 的保护性因素, 则提示了肠道菌群失调显著增加了患者肾功能损害的风险, 应当引起临床的高度重视。肠道菌群与此类患者肾脏损害的机制可能为: 肠道菌群失调不仅加重胰岛素抵抗, 进一步促进糖代谢紊乱, 还能诱发炎症反应, 造成包括肾血管在内的全身血管内皮功能障碍; 此外, 还能够激活 RAAS 系统, 导致肾小球和肾小管上皮细胞损伤, 诱导肾脏重构; 另一方面肠道菌群失调导致肠道黏膜屏障受损, 激活单核巨噬细胞系统, 诱发炎症细胞因子和氧自由基生成, 从而造成肾脏的损伤。

综上所述, 2 型糖尿病合并高血压患者肾功能损害发生率较高, 且与肠道菌群失调密切相关 (益生菌减少, 致病菌增加), 在治疗中应当密切关注此类患者的肠道菌群失调现象, 在做好基础治疗同时 (如降压、降糖), 加强对肠道菌群微生态系统的调控, 以期降低肾脏损害发生风险。

4 参考文献

- [1] 政晓果, 郭艾利, 宋妍, 等. 城市社区居民对高血压和糖尿病危险因素知晓情况的分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(7): 656-658, 662. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2016.07.003.
- [2] Horie M, Miura T, Hirakata S, et al. Comparative analysis of the intestinal flora in type 2 diabetes and nondiabetic mice[J]. Exp Anim, 2017, 66(4): 405-416. DOI: 10.1538/expanim.17-0021.
- [3] Li X, Li C. Analysis of changes in intestinal flora and intravascular inflammation and coronary heart disease in obese patients[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(5): 4538-4542. DOI: 10.3892/etm.2018.5987.
- [4] 徐乐, 郭子宏. 肠道微生物与高血压的关系及其机制研究进展[J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(3): 214-218. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2018.03.006

- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7):579-616. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.07.002.
- [7] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(10):2937-2944. DOI:10.1681/ASN.2006040368
- [8] National Kidney Foundation. K /DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1) : S1-266.
- [9] 曾慧娟, 姜润生, 周梅, 等. 昆明市城区社区高血压、糖尿病患者中慢性肾脏病的流行病学调查[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(11):818-824. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2017.11.003.
- [10] 王建华, 郑昊林, 刘淼, 等. 社区老年人群糖代谢异常、糖尿病患病率与糖尿病控制情况及影响因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(9):1220. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.09.007.
- [11] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464 (7285) : 59-65. DOI: 10.1038/nature08821.
- [12] 褚立平, 徐敏, 刘瑞欣, 等. 肠道菌群与 2 型糖尿病研究现状及进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(12):1041-1044. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.12.014.
- [13] Lai L, Chen Y, Tian X, et al. Artesunate alleviates hepatic fibrosis induced by Multiple pathogenic factors and inflammation through the inhibition of LPS /TLR4 /NF- κ B signaling pathway in rats[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 15(765): 234-241. DOI:10.1016/j.ejphar.2015.08.040.
- [14] 江育才. 2 型糖尿病患者肠道菌群及细胞因子的变化分析[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(4):429-431. DOI:10.13381/j.cnki.cjm.201604014.
- [15] Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2[J]. Diabetes, 2012, 61(2) : 364-371. DOI: doi: 10.2337/db11-1019.
- [16] 刘莉, 叶鹏, Karbach, 等. 肠道菌群促进血管紧张素 II 诱导的高血压和血管功能障碍[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(10):927. DOI:10.16439/j.cnki.1673-7245.2016.10.024.
- [17] 杨群芳, 刘承云, 郑华波. 肠道菌群与血管疾病相关性的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(10):931-933. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.10.003.
- [18] Karbach SH, Schönfelder T, Brandão I, et al. Gut microbiota promote angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(9):e003698. DOI: 10.1161/JAHA.116.003698.

(收稿日期:2019-03-26)

(本文编辑:严玮雯)

(上接第 2053 页)

- [29] Yu H, Li H, Liu J, et al. An approach to quantitative assessment of hemodynamic differences between unruptured and ruptured ophthalmic artery aneurysms[J]. Computer methods in biomechanics and biomedical engineering, 2016 (13):1456-1461. DOI:10.1080/10255842.2016.1151009.
- [30] Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis[J]. JAMA, 1999, 282(2):2035-2042.
- [31] Torii R, Oshima M, Kobayashi T, et al. Fluid-structure interaction modelling of a patient-specific cerebral aneurysm: influence of structural modelling[J]. Comput Mech, 2008, 43:151-159.
- [32] Maurits NM, Loots GE, Veldman AE. The influence of vessel wall elasticity and peripheral resistance on the carotid artery flow wave form: a CFD model compared to in vivo ultrasound measurements[J]. J Biomech, 2007, 40(2):427-436.
- [33] Steinman DA, Milner JS, Norley CJ, et al. Image-based computational simulation of flow dynamics in a giant intracranial aneurysm [J]. Am J Neuroradiol, 2003, 24(4):559-566.
- [34] Fisher C, Rossmann JS. Effect of non-newtonian behavior on hemodynamics of cerebral aneurysms[J]. J Biomech Eng, 2009, 131(9):091004.
- [35] Xiang J, Tremmel M, Kolega J, et al. Newtonian viscosity model could overestimate wall shear stress in intracranial aneurysm domes and underestimate rupture risk[J]. J Neurointerv Surg, 2012, 4(5):351-357.
- [36] Castro MA, Ahumada OMC, Putman CM, et al. Unsteady wall shear stress analysis from image-based computational fluid dynamic aneurysm models under Newtonian and Casson rheological models[J]. Med Biol Eng Comput, 2014, 52(10):827-839.
- [37] Marzo A, Singh P, Larrabide I, et al. Computational hemodynamics in cerebral aneurysms: the effects of modeled versus measured boundary conditions[J]. Ann Biomed Eng, 2011, 39(2): 884-896.
- [38] Steinman DA, Taylor CA. Flow imaging and computing: large artery hemodynamics[J]. Ann Biomed Eng, 2005, 33(12):1704-1709.
- [39] Cebal JR, Castro MA, Appanaboyina S, et al. Efficient pipeline for image-based patient-specific analysis of cerebral aneurysm hemodynamics: technique and sensitivity[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2005, 24(4):457-467.
- [40] Cebal JR, Castro MA, Burgess JE, et al. Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models[J]. Am J Neuroradiol, 2005, 26(10):2550-2559.
- [41] Schnell S, Ansari SA, Vakili P, et al. Three-dimensional hemodynamics in intracranial aneurysms: influence of size and morphology[J]. J Magn Reson Imaging, 2014, 39(1):120-131.

(收稿日期:2019-04-21)

(本文编辑:陈丹)