阿帕替尼致恶性肿瘤患者蛋白尿影响因素及风险预测模型研究Δ

黄　灿[1*]，王　栓[1]，马　军[2]，郭　琰[3]，齐腊梅[1#]（1.安庆市立医院药事管理科，安徽 安庆　246000；2.安庆市立医院普外科，安徽 安庆　246000；3.安庆市立医院肿瘤内科，安徽 安庆　246000）

中图分类号　R969.3；R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）22-2779-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.22.13

摘　要　目的　研究恶性肿瘤患者使用阿帕替尼治疗后发生蛋白尿的影响因素，据此构建并评价其风险预测模型。**方法**　选取我院2020年1月—2022年12月使用阿帕替尼治疗的恶性肿瘤患者120例作为训练集，回顾性收集其临床资料，采用单因素分析和多因素Logistic回归分析确定阿帕替尼致蛋白尿的独立危险因素，并构建风险预测模型；采用受试者操作特征（ROC）曲线对其预测价值进行评价。选取2023年1—12月我院使用阿帕替尼治疗的恶性肿瘤患者34例作为验证集，利用其临床资料交叉验证预测模型的准确性。**结果**　120例训练集患者的蛋白尿发生率为26.67%。蛋白尿组有吸烟史、合并高血压、阿帕替尼日剂量≥500 mg的患者比例，以及丙氨酸转氨酶水平均显著高于非蛋白尿组，而中性粒细胞计数显著低于非蛋白尿组（$P<0.05$）。其中，有吸烟史、合并高血压是阿帕替尼致蛋白尿的独立危险因素（比值比分别为5.005、5.342，95%置信区间分别为1.806～13.872、1.227～9.602，$P<0.05$）。阿帕替尼致蛋白尿发生概率（P）的二元Logistic回归模型方程为Logit$P$=1.610X_{MH}+1.233X_{SH}−1.483（MH为合并高血压，SH为有吸烟史），模型准确度为80.0%。ROC曲线分析结果显示，曲线下面积为0.771，最大约登指数为0.474，此时Logit$P$的最佳截断值为0.159 9，模型的敏感度为90.6%、特异性为56.8%。交叉验证结果显示，34例患者总体预测准确率为88.24%。**结论**　有吸烟史和合并高血压是阿帕替尼致蛋白尿的独立危险因素；所建风险预测模型具有中等预测价值，可用于预测阿帕替尼致恶性肿瘤患者蛋白尿的发生风险。

关键词　阿帕替尼；恶性肿瘤；蛋白尿；危险因素；风险预测模型；Logistic回归；受试者操作特征曲线

Study on the influencing factors and risk prediction model for proteinuria in patients with malignant tumors induced by apatinib

HUANG Can[1], WANG Shuan[1], MA jun[2], GUO Yan[3], QI Lamei[1]（1. Dept. of Pharmaceutical Administration, Anqing Municipal Hospital, Anhui Anqing 246000, China; 2. Dept. of General Surgery, Anqing Municipal Hospital, Anhui Anqing 246000, China; 3. Dept. of Oncology, Anqing Municipal Hospital, Anhui Anqing 246000, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To study the influencing factors for proteinuria in patients with malignant tumors treated with apatinib, then establish and evaluate a risk prediction model based on it. **METHODS** A total of 120 patients with malignant tumors treated with apatinib in our hospital from January 2020 to December 2022 were selected as the training set, and the clinical data was collected. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to identify independent risk factors for proteinuria associated with apatinib and then construct a risk prediction model. The predictive value of the model was evaluated by using the receiver operator characteristic (ROC) curve. A total of 34 patients with malignant tumors treated with apatinib from January to December 2023 in our hospital were selected as the validation set, and their clinical data were obtained to cross-validate the accuracy of the prediction model. **RESULTS** The incidence of proteinuria in the training set of 120 patients was 26.67%. The proportions of patients with smoking history, combined hypertension, apatinib daily dose of ≥500 mg, and alanine aminotransferase level were significantly higher in proteinuria group than those in non-proteinuria group. At the same time, the neutrophilic granulocyte count was significantly lower than that in non-proteinuria group ($P<0.05$). Patients with smoking history and combined hypertension were the independent risk

Δ**基金项目**　安徽省高校科研项目（No.2023AH050577）；安庆市卫生健康委科研课题（No.AQWJ2022002）

＊**第一作者**　副主任药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：huangcan1987@163.com

\# **通信作者**　主任药师。研究方向：临床药学。E-mail：454914464@qq.com

factors for apatinib-induced proteinuria (odds ratios were 5.005 and 5.342, respectively; with 95% confidence intervals of 1.806-13.872 and 1.227-9.602, respectively; $P<0.05$). The binary Logistic regression model equation for the probability (P) of apatinib-induced proteinuria is expressed as Logit$P$=1.610X_{MH}+1.233X_{SH}−1.483 (MH for combined hypertension, SH for the smoking history), with a model accuracy of 80.0%. ROC curve analysis demonstrated the area under the ROC curve of 0.771, the maximum Youden's index of 0.474, and the optimal cut-off value for Logit$P$ was 0.159 9, with a sensitivity of 90.6% and specificity of 56.8%. Cross-validation results indicated an overall prediction accuracy of 88.24% for the 34 patients. **CONCLUSIONS** Combined hypertension and smoking history are independent risk factors for apatinib-induced proteinuria. The constructed risk prediction model has moderate predictive value and can be used to predict the risk of proteinuria in patients with malignant tumors induced by apatinib.

KEYWORDS apatinib; malignant tumors; proteinuria; risk factors; risk prediction model; Logistic regression; ROC curve

甲磺酸阿帕替尼片是我国自主研发的新型口服小分子抗血管生成制剂，可竞争性结合血管内皮生长因子受体2（vascular endothelial growth factor receptor-2，VEGFR-2）的腺苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP）位点，高度选择性地抑制VEGFR-2酪氨酸激酶活性，阻断受体与血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）结合后的信号转导，从而强效抑制肿瘤血管的生成[1]。该药最早获批的适应证为晚期胃癌，是全球首个用于晚期胃癌的口服抗血管生成药物。目前，阿帕替尼对胃癌、肝细胞癌及乳腺癌等恶性实体肿瘤均具有较好的治疗效果[2-4]。然而临床实践发现，除了血液毒性，该药还会引发一系列非血液毒性反应，如蛋白尿、手足综合征、腹泻等，其中蛋白尿的发生率相对较高，且尚无有效的预防措施和治疗方法，严重者只能通过减量或停药来缓解症状，从而使临床治疗受限，甚至导致病情进展[5]。因此，通过危险因素预测阿帕替尼致恶性肿瘤患者蛋白尿的发生率，有利于减少该不良反应的发生，保证临床治疗的有效性和安全性。本研究通过回顾性分析我院接受阿帕替尼治疗的恶性肿瘤患者的临床资料，探讨该药致蛋白尿的临床特征及影响因素，又通过Logistic回归和受试者操作特征（receiver operator characteristic，ROC）曲线构建风险预测模型并进行交叉验证，以期为临床安全、有效地使用阿帕替尼提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2020年1月－2022年12月在我院住院并接受阿帕替尼治疗的恶性肿瘤患者的临床资料作为训练集，用于风险预测模型的建立。另外，收集2023年1－12月在我院住院并接受阿帕替尼治疗的恶性肿瘤患者的临床资料作为验证集，用于交叉验证模型的准确率。本研究已通过我院医学伦理委员会批准，批件号为医学伦审（2024）第48号。

1.2 纳入与排除标准

患者的纳入标准包括：（1）经病理学检查证实为恶性肿瘤；（2）使用甲磺酸阿帕替尼片治疗；（3）使用阿帕替尼前，尿常规检查未见蛋白尿。

患者的排除标准包括：（1）既往有蛋白尿病史者；（2）用药期间或用药后未行尿常规检查者；（3）基本信息或用药前血常规、肝肾功能检查数据不完整者；（4）联用可引发蛋白尿的药物或合并可造成蛋白尿的疾病者；（5）正在参加其他临床试验者。

1.3 观察指标

通过医院信息系统（hospital information system，HIS）收集患者的临床资料，包括——（1）基本信息：性别、年龄、吸烟史、饮酒史、合并基础疾病、恶性肿瘤类型等；（2）用药前实验室检查数据：白细胞计数（white blood cell count，WBC）、中性粒细胞计数（neutrophilic granulocyte count，NE）、血红蛋白（hemoglobin，Hb）、血小板计数（blood platelet count，PLT）、丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）、天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase，AST）、血清总胆红素（total bilirubin，TBil）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）、肌酐（creatinine，CREA）、尿酸（uric acid，UA）、血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）等血液指标；（3）阿帕替尼日剂量以及联用情况；（4）蛋白尿发生情况：收集患者用药后尿液样本的检测结果，根据美国国立癌症研究所常见不良反应事件评价标准（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events，NCI CTCAE）5.0版判断其蛋白尿发生情况（若尿液中蛋白检出阳性且24 h尿蛋白含量＞150 mg，则诊断为蛋白尿），由肿瘤内科、普外科医生和临床药师组成的靶向药物不良反应管理小组对蛋白尿与阿帕替尼的关联性进行评价。

1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用t检验；不符合正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以例数或率表示，组间比较采用χ^2检验。检验水准$\alpha=0.05$。

首先，根据蛋白尿发生情况，将训练集患者分为蛋白尿组和非蛋白尿组，对观察指标进行单因素分析，并对$P<0.05$的指标进行多因素Logistic回归分析以构建阿帕替尼致恶性肿瘤患者蛋白尿的风险预测模型。随后，采用Hosmer-Lemeshow检验对预测模型的拟合度进行评价；绘制ROC曲线，计算曲线下面积（area under curve，AUC）以评价预测模型的预测价值（0.5<AUC<0.7表示预测价值较低，0.7≤AUC<0.9表示预测价值中等，AUC≥0.9则认为预测价值较高[6]），同时取约登指数最大时的对应值作为预测指标的最佳截断值。最后，利用验证集患者的相关资料，交叉验证模型的准确率。

2 结果

2.1 纳入患者的基本情况

共纳入了154例患者的临床资料，其中120例为训练集，34例为验证集。训练集患者中，有32例检测出蛋白尿，发生率为26.67%，其中男性21例、女性11例，平均年龄（59.34±10.16）岁；88例未检测出蛋白尿，其中男性49例、女性39例，平均年龄（61.47±9.88）岁。验证集患者中，有9例患者检测出蛋白尿，发生率为26.47%，其中男性6例、女性3例，平均年龄（61.58±8.44）岁；25例未检测出蛋白尿，其中男性16例、女性9例，平均年龄（61.85±8.29）岁。

2.2 阿帕替尼致蛋白尿风险预测模型的构建

2.2.1 单因素分析

蛋白尿组有吸烟史、合并高血压、阿帕替尼日剂量≥500 mg的患者比例，以及ALT水平均显著高于非蛋白尿组，而NE水平均显著低于非蛋白尿组（$P<0.05$）；两组患者其余指标比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表1。

2.2.2 多因素Logistic回归分析

根据“2.2.1”项下结果，以有吸烟史、合并高血压和阿帕替尼日剂量≥500 mg患者比例以及NE、ALT水平5个指标作为自变量，进行多因素Logistic回归分析，结果（表2）显示，合并高血压患者的尿蛋白发生风险是未合并高血压患者的5.005倍，有吸烟史患者的蛋白尿发生风险是无吸烟史患者的5.342倍，提示合并高血压、有吸烟史是阿帕替尼致恶性肿瘤患者蛋白尿的独立危险因素（$P<0.05$）。

表1 阿帕替尼致蛋白尿的单因素分析结果

指标	蛋白尿组（n=32）	非蛋白尿组（n=88）	$\chi^2/t/U$	P
性别（男）/例（%）	21（65.63）	49（55.68）	0.955	0.329
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	59.34±10.16	61.47±9.88	1.033	0.304
有吸烟史/例（%）	12（37.50）	17（19.32）	4.233	0.040
有饮酒史/例（%）	7（21.88）	14（15.91）	0.579	0.447
合并基础疾病/例（%）				
高血压	14（43.75）	15（17.05）	9.132	0.003
糖尿病	5（15.63）	4（4.55）	2.386	0.122
乙型肝炎	7（21.88）	10（11.36）	2.132	0.144
检验指标				
WBC[$M(P_{25},P_{75})$]（$\times10^9$）/L^{-1}	3.82（3.22，4.56）	4.25（3.54，5.33）	−1.780	0.075
NE[$M(P_{25},P_{75})$]（$\times10^9$）/L^{-1}	2.20（1.53，2.85）	2.60（2.00，4.03）	−2.189	0.029
PLT[$M(P_{25},P_{75})$]（$\times10^9$）/L^{-1}	145.00（80.00，195.25）	163.00（132.50，209.75）	−1.519	0.129
Hb（$\bar{x}\pm s$）/（g/L）	111.75±21.50	105.35±17.07	−1.691	0.093
ALT[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）	25.50（13.00，53.25）	15.00（10.00，26.50）	−2.741	0.006
AST[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）	29.00（18.75，48.75）	25.00（19.25，34.00）	−1.446	0.148
ALP[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）	107.00（74.00，160.00）	87.00（70.25，119.00）	−1.706	0.088
TBil[$M(P_{25},P_{75})$]/（μmol/L）	10.80（6.73，17.63）	10.00（6.63，14.65）	−0.831	0.406
UA[$M(P_{25},P_{75})$]/（μmol/L）	293.00（209.00，346.00）	274.50（227.25，342.50）	−0.027	0.979
BUN[$M(P_{25},P_{75})$]/（mmol/L）	5.30（4.08，6.65）	5.36（3.83，6.70）	−0.089	0.929
CREA[$M(P_{25},P_{75})$]/（μmol/L）	63.50（51.25，73.75）	59.00（47.00，73.75）	−0.953	0.341
治疗方案/例（%）				
单药	11（34.38）	24（27.27）	0.573	0.449
联合免疫	8（25.00）	18（20.45）	0.204	0.651
联合化疗	10（31.25）	33（37.50）	0.399	0.528
联合其他	3（9.38）	13（14.77）	0.592	0.442
阿帕替尼日剂量/例（%）				
≥500 mg	4（12.50）	2（2.27）	5.167	0.023
250 mg	24（75.00）	72（81.82）	0.682	0.409
<250 mg	4（12.50）	14（15.91）	0.214	0.644
恶性肿瘤类型[a]/例（%）				
呼吸系统肿瘤	0（0）	9（10.23）	3.538	0.060
消化系统肿瘤	25（78.13）	56（63.64）	2.246	0.134
泌尿生殖系统肿瘤	3（9.38）	13（14.77）	0.592	0.442
其他肿瘤	4（12.50）	14（15.91）	0.214	0.644

a：非蛋白尿组部分患者合并多种恶性肿瘤，故合计值>88。

表2 阿帕替尼致蛋白尿的多因素Logistic回归分析结果

指标	β	标准误	Wald	自由度	P	比值比	95%置信区间	
							下限	上限
合并高血压	1.610	0.520	9.586	1	0.002	5.005	1.806	13.872
有吸烟史	1.233	0.525	5.518	1	0.019	5.342	1.227	9.602
常量	−1.483	0.650	5.200	1	0.023	0.227		

基于上述两个独立危险因素构建风险预测模型，得阿帕替尼致蛋白尿发生概率（P）的二元Logistic回归模型方程：Logit$P$=1.610X_{MH}+1.233X_{SH}−1.483（若合并高血压，X_{MH}赋值1；若有吸烟史，X_{SH}赋值1；反之，则分别赋值0）。进一步的Hosmer-Lemeshow检验结果显示，χ^2为13.230（残差自由度为8，P为0.104），准确度为80.0%，提示该模型的拟合度较好。

2.3 阿帕替尼致蛋白尿风险预测模型的预测价值评价

以训练集患者蛋白尿发生概率（P）为检测变量，绘制ROC曲线，结果（图1）显示，该曲线的AUC为0.771（95%置信区间为0.675～0.866），最大约登指数为0.474，此时Logit$P$的最佳截断值为0.159 9，模型的敏感

度为90.6%、特异性为56.8%，表明所建模型的预测价值中等[6]。

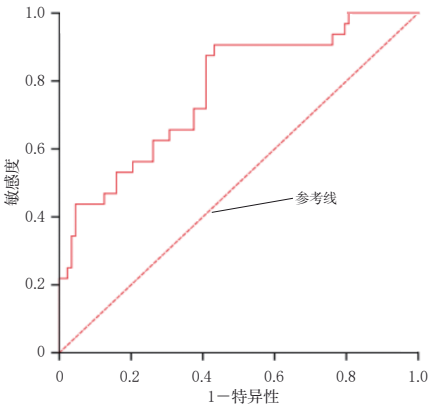


图1　Logistic回归模型预测阿帕替尼致蛋白尿发生概率的ROC曲线

2.4　阿帕替尼致蛋白尿风险预测模型的交叉验证结果

根据拟合的预测模型计算验证集（34例）患者服用阿帕替尼后发生蛋白尿的风险概率，若所得Logit*P*≥0.159 9（截断值），则表明该患者易发生蛋白尿。通过对预测结果和实际情况进行比较后发现，34例患者中仅4例预测错误（3例假阴性、1例假阳性），阳性预测准确率为66.67%（6/9），阴性预测准确率为96.00%（24/25），总体预测准确率为88.24%（30/34）。

3　讨论

3.1　阿帕替尼致蛋白尿发生的风险分析

阿帕替尼对多种恶性肿瘤均具有较好的疗效，但其毒副反应仍值得临床关注，尤其是非血液毒性反应。蛋白尿是阿帕替尼的常见非血液毒性反应之一，在晚期胃癌患者（Ⅱ/Ⅲ期临床试验）中的发生率高达44.36%[7]。本研究结果显示，训练集患者中，阿帕替尼致蛋白尿的发生率为26.67%，低于上述临床试验报道的发生率，可能与本研究纳入患者的阿帕替尼日剂量低于上述临床试验有关。但另有一项临床试验结果显示，阿帕替尼致恶性肿瘤患者蛋白尿的发生率为28%[8]，与本研究结果较为接近。总的来说，阿帕替尼有致蛋白尿发生的风险，且无有效的预防和治疗措施，一旦发生将可能影响患者的抗肿瘤疗效，甚至导致病情进展[5]，因此有必要建立阿帕替尼致蛋白尿的风险预测模型，以减少不良反应的发生，并维持药物的临床疗效。

3.2　阿帕替尼致蛋白尿的影响因素分析

本研究单因素分析结果显示，蛋白尿组有吸烟史、合并高血压和阿帕替尼日剂量≥500 mg的患者比例以及NE、ALT水平与非蛋白尿组比较，差异均有统计学意义。可见，有吸烟史、合并高血压、低NE水平、高ALT水平和每天使用≥500 mg阿帕替尼可能是该药致蛋白尿的危险因素。

基于上述危险因素，进一步的多因素Logistic回归分析结果显示，低NE水平、高ALT水平和每天使用≥500 mg阿帕替尼并非该药致蛋白尿的独立危险因素，可能与本研究排除了各变量相互影响、两组患者基线不均衡等混杂因素有关。多因素Logistic回归分析结果还显示，合并高血压患者的蛋白尿发生风险较未合并高血压的患者高（比值比为5.005）。既往研究指出，血压升高可使患者肾小球内压增高，若此时肾小球内皮功能出现障碍，白蛋白将被外排至尿液中，最终导致微量白蛋白尿的出现[9]。学者普遍认为，长期血压升高对肾脏血管、肾小管间质和肾小球均有不利影响，会引发患者肾内小动脉及细小动脉病变，从而诱导缺血性肾实质损害，使患者表现出轻中度蛋白尿、低比重尿等[10]；多项调查研究数据也显示，合并高血压是患者蛋白尿发生的高危因素[11－12]。本研究也得出了相同的结果。此外，多因素Logistic回归分析结果还显示，有吸烟史患者的尿蛋白发生风险亦较无吸烟史的患者高（比值比为5.342）。有研究指出，与不吸烟者的相比，有吸烟史者新发蛋白尿的回归平方和为1.34[13]。基于欧洲、美洲和亚洲人群的研究结果显示，吸烟与蛋白尿的发生独立相关，即便在非糖尿病和高血压人群中也得到了一致的结论[14]。日本学者通过对超5 000例无肾脏疾病的受试者进行健康筛查发现，吸烟与蛋白尿存在相关性，蛋白尿发生率与受试者每日吸烟量呈正相关[15]。本研究也得出了相似的结果，表明有吸烟史是阿帕替尼致蛋白尿的独立危险因素。

3.3　阿帕替尼致蛋白尿风险预测模型的构建与评价

根据危险因素构建阿帕替尼致恶性肿瘤患者蛋白尿的风险预测模型，将有利于减少该不良反应的发生，但目前相关研究有限。本研究基于真实世界临床数据，通过单因素和多因素Logistic回归分析对阿帕替尼靶向治疗后恶性肿瘤患者发生蛋白尿的危险因素进行了研究，明确了合并高血压、有吸烟史两个独立危险因素；以多因素Logistic回归拟合这两个独立危险因素构建风险预测模型，得到阿帕替尼致蛋白尿发生概率（*P*）的二元Logistic回归模型方程：Logit$P=1.610X_{MH}+1.233X_{SH}-1.483$。随后，本研究通过ROC曲线对该模型的预测价值进行了评价，结果显示，所绘ROC曲线的AUC为0.771，当Logit*P*的最佳截断值为0.159 9时，模型的敏感度和特异性分别为90.6%和56.8%，说明该模型具有中等预测价值。对所建模型进行交叉验证的结果显示，总

体预测准确率为88.24%，进一步验证了该模型的临床预测价值。这提示，当患者Logit$P$≥0.159 9时，临床应警惕阿帕替尼致蛋白尿的发生，加强对患者尿常规的监测，并根据监测结果及时给予相应处理。

综上所述，合并高血压和有吸烟史是阿帕替尼致蛋白尿的独立危险因素；所建风险预测模型具有中等预测价值，可用于预测该药致恶性肿瘤患者蛋白尿的发生风险。但本研究仅收集了一家医疗机构的数据，纳入样本量有限，加之未进行前瞻性外部验证，结果可能存在一定偏倚，今后仍需要收集多中心、大样本的前瞻性数据来验证模型的普遍性、准确性和稳定性，以期为临床安全、有效地使用阿帕替尼提供新的循证医学证据。

参考文献

[1] HAMERLIK P, LATHIA J D, RASMUSSEN R, et al. Autocrine VEGF-VEGFR2-neuropilin-1 signaling promotes glioma stem-like cell viability and tumor growth[J]. J Exp Med, 2012, 209(3): 507-520.

[2] GUO Y S, TANG J H, HUANG X E, et al. Efficacy and toxicity of apatinib combined with or without chemotherapy for patients with advanced or metastatic chemotherapy-refractory gastric adenocarcinoma: a prospective clinical study[J]. Medicine, 2019, 98(6): e13908.

[3] YU W C, ZHANG K Z, CHEN S G, et al. Efficacy and safety of apatinib in patients with intermediate/advanced hepatocellular carcinoma: a prospective observation study [J]. Medicine, 2018, 97(3): e9704.

[4] HU X C, CAO J, HU W W, et al. Multicenter phase Ⅱ study of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 820.

[5] 李萍，贾乐川，付岩，等. 甲磺酸阿帕替尼不良反应中文文献分析[J]. 中国医院药学杂志，2020，40(5)：546-548.
LI P, JIA L C, FU Y, et al. Literature analysis of adverse drug reactions induced by apatinib[J]. Chin J Hosp Pharm, 2020, 40(5): 546-548.

[6] 张文彤. SPSS统计分析基础教程[M]. 3版. 北京：高等教育出版社，2017：203-204.
ZHANG W T. Basic course of SPSS statistical analysis [M]. 3rd edition. Beijing: Higher Education Press, 2017: 203-204.

[7] 秦叔逵，李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志，2015，20(9)：841-847.
QIN S K, LI J. Expert consensus on treatment of gastric cancer with apatinib[J]. Clin Clin Oncol, 2015, 20(9): 841-847.

[8] 朱彩云，陈彦亮，刘敏，等. 阿帕替尼单药治疗晚期恶性肿瘤的疗效及不良反应分析[J]. 现代肿瘤医学，2021，29(20)：3649-3653.
ZHU C Y, CHEN Y L, LIU M, et al. Efficacy and safety of apatinib monotherapy in patients with advanced malignancies[J]. J Mod Oncol, 2021, 29(20): 3649-3653.

[9] BIANCHI S, BIGAZZI R, CAMPESE V M. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications[J]. Am J Kidney Dis, 1999, 34(6): 973-995.

[10] 高血压肾病诊治中国专家共识组成员. 高血压肾病诊断和治疗中国专家共识：2022[J]. 中华高血压杂志，2022，30(4)：307-317.
The Member of Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Hypertensive Nephropathy. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of hypertensive nephropathy: 2022 [J]. Chin J Hypertens, 2022, 30(4): 307-317.

[11] 岳晓冬，沈金华，黄爱民，等. 50～60岁社区人群白蛋白尿发生率及其影响因素调查研究[J]. 中国全科医学，2020，23(23)：2987-2990.
YUE X D, SHEN J H, HUANG A M, et al. Prevalence and influencing factors of albuminuria among 50-60-year-old community-dwelling adults[J]. Chin Gen Pract, 2020, 23(23): 2987-2990.

[12] 孙治平，武晓春，戴瑛，等. 尿微量白蛋白/肌酐在老年健康体检人群慢性肾脏病筛查中的应用[J]. 实用老年医学，2021，35(3)：278-281.
SUN Z P, WU X C, DAI Y, et al. Application of urine microalbumin/creatinine in screening chronic kidney disease in the elderly[J]. Pract Geriatr, 2021, 35(3): 278-281.

[13] XIA J, WANG L, MA Z H, et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies [J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(3): 475-487.

[14] HE Y M, CHEN W L, KAO T W, et al. Relationship between ideal cardiovascular health and incident proteinuria: a 5 year retrospective cohort study[J]. Nutrients, 2022, 14(19): 4040.

[15] ITO K, MAEDA T, TADA K, et al. The role of cigarette smoking on new-onset of chronic kidney disease in a Japanese population without prior chronic kidney disease: Iki epidemiological study of atherosclerosis and chronic kidney disease (ISSA-CKD) [J]. Clin Exp Nephrol, 2020, 24(10): 919-926.

（收稿日期：2024-03-25　修回日期：2024-07-17）
（编辑：张元媛）