

尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在脓毒症患者急性肾损伤中的临床价值*

何再明¹ 吴颖¹ 党宗彦¹ 孙赞¹ 范娟¹

[摘要] 目的:观察并探讨尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(uNGAL)在脓毒症患者急性肾损伤(AKI)早期诊断、诊断分层、预后中的临床价值。方法:纳入2014-07—2016-06我院急诊科收治的、符合脓毒症标准的患者240例。按照AKIN定义分为脓毒症AKI组(124例)和脓毒症非AKI组(116例);此外,选取同期在我院体检的健康对照组30例。分别收集2组患者入急诊0、6、12、24、48h尿液标本进行NGAL检测,并同时收集2组患者0、24、48h血肌酐以及入急诊时的血降钙素(PCT)、乳酸、C反应蛋白(CRP)、SOFA评分等临床指标。结果:与健康对照组对比,脓毒症AKI组和脓毒症非AKI组患者uNGAL、乳酸、PCT等指标均升高;相对脓毒症非AKI组,脓毒症AKI组患者uNGAL、血肌酐、血乳酸、PCT水平、SOFA评分更高($P < 0.05$),且住院天数延长($P < 0.05$)。脓毒症AKI组患者的uNGAL水平随AKI 1期、2期、3期分期依次递增,且随病程时间变化逐渐上升($P < 0.05$);脓毒症非AKI组患者入院48h后新增22例AKI患者(19.1%);与脓毒症非AKI患者相比,血肌酐水平从24h后开始升高,48h升高更显著;而uNGAL水平则从入急诊室时已明显升高($P < 0.05$);uNGAL诊断AKI曲线下面积为0.838(95%CI:0.732~0.947),最佳临界值179 $\mu\text{mol/L}$,敏感度和特异度为0.727和0.713。使用uNGAL预测脓毒症患者28d死亡,以uNGAL 48h ROC曲线下面积最大为0.818(95%CI:0.758~0.877)、最佳截断值为375 ng/ml,敏感度和特异度分别为0.747和0.746。结论:uNGAL可能对脓毒症患者AKI具有一定的诊断、分期、预测结局的价值。

[关键词] 脓毒症;急性肾损伤;尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;早期诊断;分期;预后

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2017.04.007

[中图分类号] R631 **[文献标志码]** A

Diagnostic and prognostic value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic patients with acute kidney injury

HE Zaiming WU Ying DANG Zongyan SUN Yun FAN Juan

(Department of Emergency, Liqun Hospital, Shanghai 200333, China)

Corresponding author: HE Zaiming, E-mail: hzm9292@163.com

Abstract Objective: To observe and investigate the clinical value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in urine in early diagnosis, diagnosis and prognosis of acute renal injury (AKI) in patients with sepsis. **Method:** Two hundred and forty patients with sepsis from July 2014 to June 2016 were treated in our hospital emergency department. According to the definition of AKIN all patients were divided into septic AKI group ($n = 124$) and septic non-AKI group ($n = 116$); Urine samples were collected at 0, 6, 12, 24 and 48 h after the entrance of the emergency department for NGAL detection. And we also recorded serum creatinine, calcitonin (PCT), lactic acid, c-reactive protein (CRP), SOFA score at the same time. **Result:** Compared with healthy control group, uNGAL, lactic acid, and PCT of patients in the experimental septic AKI group and experimental septic non-AKI group were elevated. The level of uNGAL, serum creatinine, blood lactic acid, PCT and SOFA score were higher in the experimental septic AKI group than those in septic non-AKI group ($P < 0.05$), the levels of uNGAL in experimental septic AKI group increased according to the order of AKI 1, 2 and 3, and gradually increased with the course of disease ($P < 0.05$); In the experimental septic non-AKI group, 22 patients with AKI (19.1%) were enrolled after 48 h of admission; and the serum creatinine levels increased obviously after 24 h compared with non-AKI patients with sepsis; The level of the uNGAL were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$) when they enter Emergency room. The areas under the AKI curve was 0.838 (95%CI: 0.732~0.947). The optimal threshold was 179 $\mu\text{mol/L}$, and the sensitivity and specificity of the uNGAL were 0.727 and 0.713. When using uNGAL to predict sepsis in patients with 28-day mortality, the area under the curve of uNGAL 48 h ROC was 0.818 (95%CI: 0.758~0.877), and the maximum cutoff was 375 ng/ml, and the sensitivity and specificity were

* 基金项目:上海市普陀区科委卫生系统自主创新科研基金项目(No:KW-2014-01)

¹上海市普陀区利群医院急诊医学科(上海,200333)

通信作者:何再明, E-mail: hzm9292@163.com

0.747 and 0.746. **Conclusion:** Urine NGAL may have clinical application value of a certain diagnosis, staging, predicting the clinical outcome in the sepsis patients with AKI.

Key words sepsis; acute renal injury; urinary NGAL; early diagnosis; staging and prognosis

脓毒症(sepsis)被定义为机体对于感染危及生命或导致器官功能失调的宿主反应^[1],其被认为是导致急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)最常见的危险因素^[2]。前期研究显示,40%~75%的脓症患者均伴发 AKI^[3-4]。相较于脓毒症非 AKI 患者,AKI 患者住院时间延长、预后差、且病死率高^[5-6];而高病死率的原因则被认为是至今仍未完全解释清楚的病理生理基础以及诊断的延迟等。众所周知,目前临床上往往使用血肌酐、尿量等指标来诊断 AKI。但多项研究结果早已证实,发生 AKI 2 d 后,血清肌酐水平才可能升高。因此,寻找适合的生物标志物早期诊断脓毒症 AKI,采取恰当的治疗改善结局非常重要。

中性粒细胞明胶酶相关脂质蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)是一种从被激活的中性粒细胞上清液中分离出来的物质^[7],分子量为 25 KDa;在人类已发现 3 种不同形式的 NGAL,即 25KDa 的单体、45KDa 的二聚体以及 135 KDa 的共价结合于明胶的异二聚体^[8-10]。尿中性粒细胞明胶酶相关脂质蛋白(uNGAL)主要来源于远端的肾上皮细胞^[11],当上皮受损时会大量表达。近年来,NGAL 被认为可作为早期诊断 AKI 的生物标志物而成为研究热点。本研究通过观察脓症患者 uNGAL 的变化情况,探索 uNGAL 在脓毒症 AKI 患者早期诊断、病情分层及预后中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性观察 2014-07-2016-06 我院急诊科收治的 476 例脓症患者,240 例符合入选标准而被纳入研究;其中男 135 例,女 105 例,平均年龄(72.28±9.80)岁。根据急性肾损伤网络组织(acute kidney injury network, AKIN)标准,入急诊时已发生 AKI 患者 124 例作为脓毒症 AKI 组,患者入急诊就诊时尚未发生 AKI 患者 116 例为脓毒症非 AKI 组;此外,选取同期在我院体检健康对照组 30 例。具体分组情况见图 1。本研究获院伦理委员会批准,并严格遵守医学伦理学规范。

1.2 诊断及入选标准

①脓毒症入选标准:参照 2012 年“Survival Sepsis Campaign”^[12];②根据 2005 年 AKIN 诊断标准^[13]定义 AKI,即肾功能在 48 h 内突然减退,表现为至少 2 次血清肌酐升高的绝对值 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 或肌酐较基础值升高 $\geq 50\%$ (增加 1.5 倍);或尿量 $< 0.5 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,持续 6 h 以

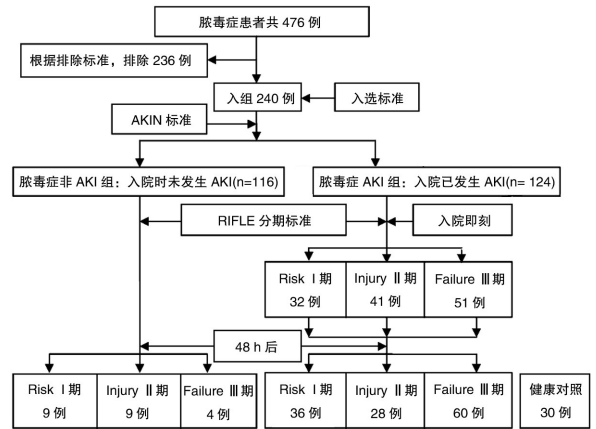


图 1 患者分组情况

上;并根据 RIFLE 诊断标准^[14],将 AKI 分为 Risk (I 期)、Injury(2 期)、Failure(3 期);③基础肌酐指标被定义为在 AKI 发生前 6 个月最低的值;入院前没有检测过的患者,选取住院期间没有透析时候的最低值^[15];④排除标准:终末期肾病、长期透析、确诊和怀疑急进型肾小球肾炎、急性肾间质肾炎、肾血管疾病以及正在进行肾移植、曾经肾移植的患者均被排除。

1.3 尿液标本的收集

①收集脓毒症非 AKI 组与脓毒症 AKI 组患者入急诊即刻及入院后 6、12、24、48 h 的中段尿各 5 ml,分别定义为 uNGAL 0 h、uNGAL 6 h、uNGAL 12 h、uNGAL 24 h、uNGAL 48 h;同时收集同期我院体检的健康对照组患者中段尿,定义为 C-uNGAL。②中断尿液标本均经 3 000 r/min 离心 10 min,提取上清液后转移至微量冰冻管储存于一 80℃ 冰箱直至检测。

1.4 uNGAL 的检测

使用免疫增强比浊法检测 uNGAL。①检测仪器:南京诺尔曼生物技术有限公司生产的 NOR-MAN 系列散射比浊分析仪;②试剂盒:购自南京诺尔曼生物技术公司,严格按照试剂盒说明书进行操作,定量 uNGAL 均经复孔后取均值。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析,计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,独立样本组间比较采用 *t* 检验;多组样本间采用方差检验,两两比较实用 *LSD-t* 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验及非参数检验。相关性分析使用 *Pearson* 相关。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析法用来评价 uNGAL 在 AKI 诊断及预后中的特异度和灵敏度,并确定

最佳临界值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料比较

3组患者性别、年龄比较差异无统计学意义;脓毒症非AKI组与脓毒症AKI组患者uNGAL、乳酸、PCT指标均明显高于对照组,脓毒症AKI组患者uNGAL、血肌酐、血乳酸、PCT水平、SOFA评分以及28d死亡均高于脓毒症非AKI组,且住院天数也长于脓毒症非AKI组($P < 0.05$)。

2.2 脓毒症患者入急诊时与48h后AKI分期人数构成比变化

伴随脓毒症患者病程变化,脓毒症非AKI组患者例数在入院48h后从116减少到94例,即新

增22例(19.1%)AKI患者(其中1期9例、2期9例、3期4例),1期、2期患者人数构成比差异有统计学意义($P < 0.05$)。脓毒症AKI组在入院48h后,1期患者人数从32例(25.8%)增加至36例(29%),2期患者人数从41例减少至28例(22.6%),3期患者人数也从51例(41.1%)增加至60例(48.4%),数据差异无统计学意义。见表2。

2.3 入急诊时脓毒症非AKI组与脓毒症AKI组患者uNGAL水平的变化

与脓毒症非AKI组比较,脓毒症AKI组各分期患者uNGAL水平明显增高,且随病程时间变化逐渐上升,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表1 脓毒症患者基线资料比较

例(%), $\bar{x} \pm s$

项目	对照组	脓毒症非AKI组	脓毒症AKI组	$\chi^2/t/F$	P
	(n=30)	(n=116)	(n=124)		
男/女	17/13	65/51	70/54	0.006	0.997
年龄/岁	71.49±10.82	71.49±9.96	73.09±9.60	1.265	0.447
感染原发灶					
肺部	—	33(28.4)	41(33.1)	0.599	0.439
泌尿	—	31(26.7)	29(23.4)	0.356	0.551
胆、胰	—	20(17.2)	17(13.7)	0.334	0.563
腹腔	—	11(9.5)	12(9.7)	0.003	0.959
肠道	—	12(10.3)	14(11.3)	0.001	0.978
其他	—	9(7.8)	11(8.9)	0.006	0.938
血肌酐/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	77.63±8.51	78.40±12.44	200.13±60.21 ¹⁾²⁾	285.55	<0.05
uNGAL 0 h/($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	118.30±69.02	169.97±75.39 ¹⁾	474.36±265.35 ¹⁾²⁾	94.86	<0.05
PCT/($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	1.56±1.21	7.29±3.34 ¹⁾	23.23±15.51 ¹⁾²⁾	88.13	<0.05
乳酸/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.30±0.46	3.84±1.64 ¹⁾	7.11±2.86 ¹⁾²⁾	200.90	<0.05
SOFA评分	—	5.44±1.63	9.65±3.05	-18.69	<0.05
住院天数/d	—	10.84±3.24	15.08±4.10	-8.846	<0.05
28 d死亡	— — —	18(15.5)	45(36.3)	13.35	<0.05

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与脓毒症非AKI组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表2 入急诊时与48h后脓毒症非AKI组与脓毒症AKI组各分期人数构成比情况

例(%)

AKI分期	脓毒症非AKI(n=116)		χ^2	P	脓毒症AKI(n=124)		χ^2	P
	入急诊时	48h后			入急诊时	48h后		
Risk 1期	0	9(7.8)	12.4	<0.05	32(25.8)	36(29.0)	0.324	0.569
Injury 2期	0	9(7.8)	12.4	<0.05	41(33.1)	28(22.6)	3.393	0.065
Failure 3期	0	4(3.5)	5.61	0.061	51(41.1)	60(48.4)	1.321	0.250

表3 入急诊即刻脓毒症非AKI组与脓毒症AKI组各分期患者uNGAL水平变化

ng/ml

分期	NO-AKI	Risk1期	Injury 2期	Failure 3期	F	P
uNGAL 0 h	169.97±75.39	233.50±139.18	482.37±212.89	619.06±257.70	104.41	<0.05
uNGAL 6 h	165.56±85.38	248.00±155.55	519.68±206.67	665.45±286.28	110.95	<0.05
uNGAL 12 h	184.91±91.45	270.00±146.82	566.63±240.50	714.67±312.71	104.59	<0.05
uNGAL 24 h	204.52±100.84	303.88±164.64	630.12±273.01	812.14±351.14	104.22	<0.05
uNGAL 48 h	221.36±111.87	319.89±166.11	661.17±298.19	888.31±395.29	95.90	<0.05

2.4 脓毒症非 AKI 组与新增 AKI 患者基线变化情况

脓毒症非 AKI 组患者入院 48 h 后新增 AKI 22 例,与该组脓毒症非 AKI 患者比较,2 组男女性别构成比、年龄、原发感染灶、SOFA 评分比较差异无统计学意义。与脓毒症非 AKI 患者相比,入急

诊后新增 AKI 患者肌酐水平从入急诊 24 h 后开始升高,至 48 h 升高更显著;而 uNGAL 水平从入急诊室时就已经明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。图 2 显示,入院新增脓毒症 AKI 患者 uNGAL 水平上升趋势呈现先下降之后逐渐上升(即入院和 48 h 双峰)。

表 4 脓毒症非 AKI 组与新增脓毒症 AKI 患者基线变化情况

例(%)

项目	脓毒症非 AKI(n=94)	新脓毒症 AKI(n=22)	χ^2/t 值	P
男/女	53/41	12/10	0.006	0.876
年龄/岁	71.10±9.52	73.18±11.76	-0.775	0.379
原发感染灶				
肺部	26(27.6)	7(31.8)	0.151	0.899
泌尿	25(26.6)	6(27.3)	0.004	0.993
胆、胰	17(18.1)	3(13.6)	0.034	0.611
腹腔	8(8.5)	2(9.1)	0.008	0.931
肠道	10(10.7)	2(9.1)	0.047	0.828
其他	8(8.5)	2(9.1)	0.008	0.931
PCT/(ng·ml ⁻¹)	6.42±1.52	11.00±5.76	-3.697	<0.05
乳酸/(mmol·L ⁻¹)	3.45±1.47	5.50±1.27	-6.653	<0.05
SOFA 评分/分	5.30±1.56	6.05±1.84	-1.765	0.88
28 d 死亡	8(8.51)	10(45.5)	18.561	<0.05
uNGAL/(ng·ml ⁻¹)				
0 h	150.89±58.41	251.50±86.17	-5.204	<0.05
24 h	176.38±69.43	324.09±125.78	-5.322	<0.05
48 h	186.89±71.61	368.64±133.35	-6.187	<0.05
肌酐/(μ mol·L ⁻¹)				
0 h	78.25±12.54	79.02±12.27	-0.260	0.795
24 h	80.45±11.98	93.27±14.71	-3.803	<0.01
48 h	83.52±18.95	173.00±49.64	-8.313	<0.05

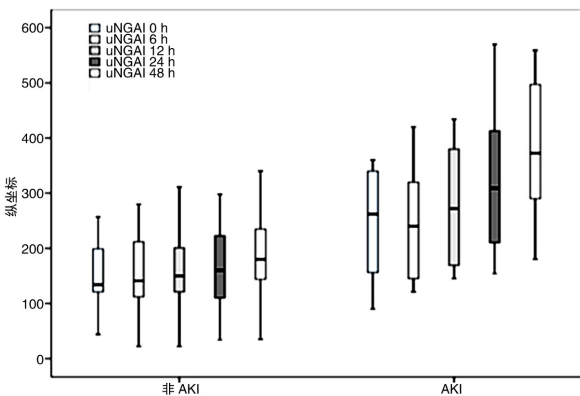


图 2 入急诊时脓毒症非 AKI 组新增 AKI 与非 AKI 患者 uNGAL 水平变化情况

2.5 uNGAL 诊断脓毒症 AKI 的敏感度与特异度

应用 ROC 曲线计算出脓毒症 AKI 患者入院 uNGAL 曲线下面积 0.838 (95% CI: 0.732 ~ 0.947),当 uNGAL 的最佳临界值为 179 μ mol/L,诊断 AKI 的敏感度和特异度为 0.727 和 0.713。

2.6 uNGAL 预测脓症患者 28 d 死亡的灵敏度与特异度

患者入院后 48 h uNGAL ROC 曲线下面积最大 0.818 (95% CI: 0.758 ~ 0.877)、最佳临界值为 375 ng/ml、敏感度与特异度分别为 0.747 和 0.746。见表 5、图 3。

表 5 uNGAL 预测脓症患者 (n=240) 28 d 死亡的灵敏度与特异度

指标	AUC	P	cut-off	敏感度	特异度	95%CI
uNGAL 0 h	0.774	<0.05	283	0.714	0.723	0.706~0.841
uNGAL 6 h	0.790	<0.05	306	0.714	0.734	0.724~0.856
uNGAL 12 h	0.800	<0.05	312	0.714	0.718	0.735~0.865
uNGAL 24 h	0.801	<0.05	325	0.730	0.667	0.737~0.866
uNGAL 48 h	0.818	<0.05	375	0.747	0.746	0.758~0.877

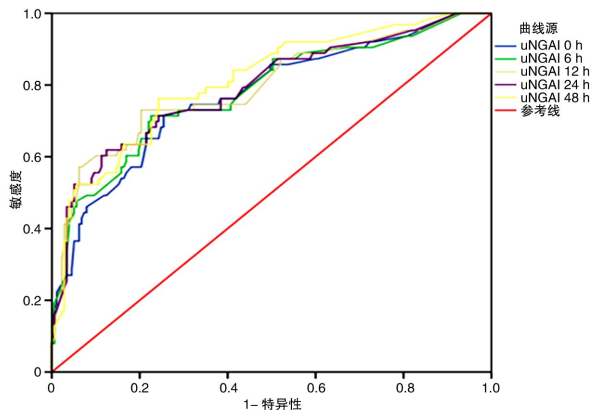


图 3 uNGAL 预测脓毒症患者 28 d 死亡的灵敏度与特异性

2.7 脓毒症患者入急诊 uNGAL 0 h 水平与血肌酐、SOFA 评分相关系数

脓毒症患者入急诊时 uNGAL 0 h 水平与血肌酐、SOFA 评分相关系数分别为 $r = 0.624$ ($P < 0.01$)、 $r = 0.591$ ($P < 0.01$)。

3 讨论

脓毒症是住院患者(特别是重症患者)导致 AKI 重要的致病因素^[16]。AKI 的发生,则也被证实是脓毒症患者死亡的独立危险因素;只有早发现、早治疗,才有可能降低病死率^[17]。目前,临床上用来进行 AKI 诊断和病情评估的主要指标包括血肌酐、尿素值及尿量等^[18]。但由于血肌酐值受干扰因素较多^[19-20];伴随着一次肾脏急性事件的发生,血肌酐指标升高往往是延后几个小时甚至几天;并且由于单一检测血肌酐尚不能对正常的肾功能、AKI、慢性肾脏疾病、以及由于肾前因素(如脱水)引起的氮质血症加以区分^[21]。因此,临床诊断和评估 AKI 需要寻找更好的生物学标志物。

NGAL 作为一种无创的、并可迅速即时检验的 AKI 生物学标志物,一直备受临床研究关注。甚至有人认为 NGAL 检测与诊断心肌梗死的肌钙蛋白检测具有同等的临床价值^[22]。由于血 NGAL 被认为不仅来源受损的肾脏管状系统,也可由肾外多个器官分泌,所以更能反映机体的炎症损伤情况;而尿 NGAL 主要来源于远端的肾上皮细胞^[11],能够直接进入尿液,则对诊断肾损伤有意义^[18,23]。因此,本研究选取脓毒症 AKI 患者尿液中的 NGAL 进行了观察性研究。

从本研究结果可以看出:①相对脓毒症非 AKI 组,脓毒症 AKI 组 uNGAL 水平更高,并根据 AKI 分期严重程度的不同 uNGAL 水平依次递增,且随病程时间变化均呈现逐渐上升趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$);相似的研究也表示几乎 90% 的脓毒症患者均存在 uNGAL 的升高,但在脓毒症 AKI

组中升高更明显,而这些患者同样也有高水平的血肌酐、尿素以及严重的 AKI 进程^[24]。②对比脓毒症非 AKI 患者入院期间新增 22 例 AKI 患者血肌酐的变化趋势为入急诊 24 h 后开始升高、48 h 升高显著;新增 AKI 患者的 uNGAL 水平则从入急诊室时就已明显升高($P < 0.05$),这提示 uNGAL 可以在 AKI 发生血肌酐上升前(至少提早 24 h)就有助于早期预测 AKI。对比以往关于 NGAL 用于预测心脏术后 AKI 的临床研究,结果提示 uNGAL 是唯一术后 2 h 就存在预测价值的生物标志物,并且在术后 6 h 达高峰^[25-27]。但在脓毒症 AKI 患者的研究中,本文尚无法明确 uNGAL 变化确切时间点的原因在于,我们无法确定患者因感染诱发肾脏受损的起始时间。此外,如图 2 显示,入院后新增 AKI 患者 uNGAL 水平变化的上升趋势呈现双峰的病理生理原因,推测与 NGAL 存在多种结构形式有关^[19,28]。有研究认为当机体感染时,中性粒细胞分泌的主要是二聚体结构的 NGAL,而只有单体 NGAL 才是被受损的肾小管上皮细胞分泌出来的^[8,10,20-21];此外,在慢性肾脏疾病患者尿液中检测出了多种结构的 NGAL 中,也只有单体 NGAL 与肾小球滤过率、肾小管萎缩、间质纤维化程度有关^[23,29]。因此,有学者推测脓毒症患者 uNGAL 水平双峰的第 1 个 uNGAL 峰值的出现来源于中性粒细胞分泌的 NGAL,而第 2 个高峰才是来自于受损的肾小管^[30]。遗憾的是,目前市场上使用的 NGAL 试剂盒还不能区别不同结构的 NGAL。③使用 uNGAL 在脓毒症患者中诊断 AKI, uNGAL 曲线下面积为 0.838(95%CI:0.732~0.947),当 uNGAL 的最佳临界值为 179 $\mu\text{mol/L}$,诊断 AKI 的敏感度和特异度为 0.727 和 0.713,这提示了 uNGAL 作为脓毒症 AKI 生物标志物具有一定的诊断、分期价值^[24,31]。④此外,我们在研究中发现脓毒症患者 uNGAL 水平与血肌酐呈现正相关($r = 0.624$, $P < 0.001$);相似研究也提示尿 NGAL 与血肌酐($r = 0.76$, $P < 0.05$)、血 NGAL 与血肌酐($r = 0.640$, $P < 0.05$)均存在一定的正相关关系^[25,32]。

在本研究中,124 例脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡 45 例(36.3%);116 例脓毒症非 AKI 患者死亡 18 例(15.5%);使用 uNGAL 预测脓毒症患者 28 d 死亡,以入院后 48 h uNGAL AUC 最大 0.818(95%CI:0.758~0.877),当最佳临界值取 375 ng/ml 时,敏感度和特异度分别为 0.747 和 0.746。据此,我们推测,对比其他时间点,入院 48 h uNGAL 的水平用以预测脓毒症 28 d 死亡价值最高的原因在于,48 h 后 uNGAL 仍持续上升的脓毒症患者,肾脏损伤更重、脓毒症患者的病死率更高。

此外,从脓毒症 AKI 患者治疗前后 AKI 分期

人数构成比情况的统计结果可以看出,脓毒症患者经治疗后,部分患者 AKI 水平有可能从 AKI 2 期降低为 AKI 1 期是可以扭转部分处于 AKI 2 期患者的结局;有学者认为,从 AKI 2 期降低为 AKI 1 期,这种肌酐前后变化的原因在于入院前肌酐升高是由于肾小球滤过率的下降导致,而非明显的肾小管的损伤^[21,23];Hoste 等的研究也得到了同样的结果^[24,33]。

综上所述,本文可以推测 uNGAL 可能在脓毒症患者伴发 AKI 早期诊断、病情分期、短期预后中存在一定的临床应用价值。但由于本实验属于单中心的观察性研究,纳入研究病例数相对较少,观察时间较短,脓毒症个体化治疗措施等原因,研究结果不可能完全阐明 uNGAL 在脓毒症 AKI 患者中的变化规律,在后续的研究中,还应探索多中心联合,且采用统一、精准的 uNGAL 检测手段的研究,以便为临床提供更加可靠的研究数据。

参考文献

- [1] Seymour C W, Liu V X, Iwashyna T J, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8):762-774.
- [2] Uchino S, Kellum J A, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study[J]. *JAMA*, 2005, 294(7):813-818.
- [3] Silvester W, Bellomo R, Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia[J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(10):1910-1915.
- [4] Bagshaw S M, Laupland K B, Doig C J, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: A population-based study[J]. *Crit Care*, 2005, 9(6):R700-R709.
- [5] Bagshaw S M, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: Clinical characteristics and outcomes[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(3):431-439.
- [6] Bagshaw S M, George C, Bellomo R, et al. Early acute kidney injury and sepsis: A multicentre evaluation[J]. *Crit Care*, 2008, 12(2):R47-R47.
- [7] Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury[J]. *Biomark Med*, 2010, 4(2):265-280.
- [8] Cai L, Rubin J, Han W, et al. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(12):2229-2235.
- [9] Glassford N J, Schneider A G, Xu S, et al. The nature and discriminatory value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in critically ill patients at risk of acute kidney injury[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(10):1714-1724.
- [10] Mårtensson J, Xu S, Bell M, et al. Immunoassays distinguishing between HNL/NGAL released in urine from kidney epithelial cells and neutrophils[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(19-20):1661-1667.
- [11] Mori K, Lee H T, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(3):610-621.
- [12] Dellinger R P, Levy M M, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2):165-228.
- [13] Bagshaw S M, Lapinsky S, Dial S, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(5):871-881.
- [14] Gammelager H, Christiansen C F, Johansen M B, et al. Five-year risk of end-stage renal disease among intensive care patients surviving dialysis-requiring acute kidney injury: a nationwide cohort study [J]. *Crit Care*, 2013, 17(4):R145.
- [15] Siew E D, Matheny M E, Ikizler T A, et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(6):536-542.
- [16] Bagshaw S M, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation[J]. *Crit Care*, 2008, 12(2):R47-R47.
- [17] 韩静, 邱俏檬, 吴斌, 等. 脓毒症并发急性肾损伤患者临床特点及预后因素分析[J]. *中华危重症医学杂志: 电子版*, 2014, 7(1):30-34.
- [18] Haase M, Kellum J, Ronco C. Subclinical AKI— an emerging syndrome with important consequences[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(12):735-739.
- [19] Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2008, 241:89-94.
- [20] Bagshaw S W, Gibney R T. Conventional markers of kidney function[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(4 Suppl):S152-S158.
- [21] Nickolas T L, O'Rourke M J, Yang J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury[J]. *Ann Intern Med*, 2008, 148(11):810-819.
- [22] Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin— an emerging troponin for kidney injury[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(12):3737-3743.
- [23] Feldkamp T, Bienholz A, Kribben A. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the detection of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(5):1456-1458.

- [24] Patel M L, Sachan R, Shyam R, et al. Diagnostic accuracy of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with septic acute kidney injury[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2016, 9:161-169.
- [25] Parikh C R, Coca S G, Thiessen-Philbrook H, et al. TRIBE-AKI Consortium Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(9):1748-1757.
- [26] Parikh C R, Devarajan P, Zappitelli M, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(9):1737-1747.
- [27] Krawczeski C D, Goldstein S L, Woo J G, et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(22):2301-2309.
- [28] Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, et al. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(40):37258-37265.
- [29] Nickolas T L, Forster C, Sise M E, et al. NGAL (Lcn2) monomeric is associated with tubulointerstitial damage in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(6):718-722.
- [30] Nga H S, Medeiros P, Menezes P, et al. Sepsis and AKI in clinical emergency room patients: the role of urinary NGAL [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:413751.
- [31] 张连东, 裴新军, 谭美春, 等. UNGAL 在危重病患者急性肾损伤中的诊断意义 [J]. *中国急救医学*, 2016, 36(8):692-695.
- [32] 孟东亮, 邢海波, 茅尧生, 等. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对脓毒症继发性急性肾损伤患者的早期预测价值 [J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2015, 8(4):224-229.
- [33] Hoste E A, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis [J]. *Crit Care*, 2006, 10(3):R73-R73.

(收稿日期:2017-02-15)

(上接第 262 页)

- [9] Verma G R, Thiagarajan S, Gupta R, et al. Thrombocytosis and raised CRP levels predicts advanced stage in esophageal carcinoma [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2015, 46(4):350-355.
- [10] Chadha A S, Kocak-Uzel E, Das P, et al. Paraneoplastic thrombocytosis independently predicts poor prognosis in patients with locally advanced pancreatic cancer [J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(7):971-978.
- [11] Chen Y, Zhang L, Liu W X, et al. Prognostic significance of preoperative Anemia, leukocytosis and thrombocytosis in Chinese women with epithelial ovarian cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(3):933-939.
- [12] Ji Y, Sheng L, Du X, et al. Elevated platelet count is a strong predictor of poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer patients [J]. *Platelets*, 2015, 26(2):138-142.
- [13] 张丽娟, 黄勇, 胡长路, 等. 非小细胞肺癌患者高血小板血症与预后关系的分析 [J]. *中国临床保健杂志*, 2014, 12(5):529-530.
- [14] Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders [J]. *Leukemia*, 2008, 22(5):905-914.

(收稿日期:2017-03-02)