

• 论著-临床研究 •

中性粒细胞与淋巴细胞比值与脓毒症患者
急性肾损伤发生的相关性*陈晨¹ 陶向宏¹ 许晓蓉¹ 陈康¹

[摘要] 目的:探讨脓毒症患者入院时中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)与其发生AKI的相关性。方法:将2014-03—2019-03期间入住我院ICU的268例脓毒症患者作为研究对象。对患者是否并发AKI作出诊断,后将其分为AKI组和非AKI组(N-AKI组),2组患者入院时的NLR进行分析比较;同时,分别采用Logistic回归模型及ROC曲线,分析入院时NLR对脓毒症患者AKI发生的预测价值。结果:AKI组患者NLR明显高于N-AKI组(17.42 ± 5.46 vs. 9.63 ± 4.68 , $P < 0.05$);同时,脓毒症患者NLR与血肌酐($r = 0.231$, $P = 0.009$)、尿素氮($r = 0.198$, $P = 0.008$)呈显著正相关,而与估计肾小球滤过率(eGFR)呈明显的负相关($r = -0.189$, $P = 0.002$);另外,多因素Logistic回归显示入院时APACHE II评分、PCT和NLR均为脓毒症患者AKI发生的独立预测因素,而NLR作为预测脓毒症患者AKI发生的AUC为0.651,其截断值为16.83,敏感度为0.71,特异度为0.63。结论:NLR作为临床上一项简易廉价的指标,可作为早期脓毒症患者发生AKI的有效预测指标。

[关键词] 中性粒细胞与淋巴细胞比值;脓毒症;急性肾损伤;预测作用

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2020.07.002

[中图分类号] R737.9 **[文献标志码]** A

The relation between the neutrophil to lymphocyte ratio and the occurrence of acute renal injury in sepsis patients

CHEN Chen TAO Xianghong XU Xiaorong CHEN Kang

(Department of Critical Care Medicine, the Affiliated Zhangjiagang Hospital of Soochow University, Zhangjiagang, Jiangsu, 215600, China)

Corresponding author: CHEN Kang, E-mail:ckzjg@sina.com

Abstract Objective: To investigate the association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) measured at the time of admission and the occurrence of acute kidney injury(AKI) in sepsis patients. **Method:** From March 2014 to March 2019, 268 patients with sepsis admitted to ICU of the Affiliated Zhangjiagang Hospital of Soochow University were studied. The patients were divided into AKI group and non-AKI group(N-AKI group). The NLR at admission was analyzed and compared between the two groups. Meanwhile, Logistic regression model and ROC curve were both used to analyze the predictive value of NLR in the occurrence of AKI in sepsis patients. **Result:** The NLR in AKI group was significantly higher than that in N-AKI group(17.42 ± 5.46 vs. 9.63 ± 4.68 , $P < 0.05$). Meanwhile, NLR was positively correlated with serum creatinine($r = 0.231$, $P = 0.009$) and urea nitrogen($r = 0.198$, $P = 0.008$) in sepsis patients, but negatively correlated with estimated glomerular filtration rate(eGFR)($r = -0.189$, $P = 0.002$). In addition, multivariate Logistic regression showed that the APACHE II score, PCT and NLR at admission were all independent predictors of the occurrence of AKI in sepsis patients, and NLR as the AUC for predicting the occurrence of AKI in sepsis patients was 0.651 and its cut-off value was 16.83 The sensitivity is 0.71 and the specificity is 0.63. **Conclusion:** NLR, as a simple and inexpensive clinical indicator, can effectively predict the occurrence of AKI in sepsis patients in early stage.

Key words neutrophil-to-lymphocyte ratio; sepsis; acute kidney injury; prediction function

*基金项目:江苏省卫生计生委2017年医学科研课题面上课题(No:H201758)

¹苏州大学附属张家港医院重症医学科(江苏张家港,215600)

通信作者:陈康, E-mail:ckzjg@sina.com

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是脓毒症患者常见的严重并发症,脓毒症患者并发 AKI 不仅会延长住院时间和医疗成本,也会使患者的救治难度大大增加,病死率明显上升^[1-2],故早期发现 AKI 无疑有助于脓毒症患者更好的治疗。但目前临床上 AKI 的诊断仍主要依靠血清肌酐值的水平,而血肌酐的增高出现在肾损伤相对较晚的阶段,因此寻找能够早期预测脓毒症患者 AKI 的有效指标仍在探索之中^[3]。

中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)可从最为普及的血常规中获取,有研究显示其可作为全身炎症反应的标志物^[4]。另外有研究表明,NLR 可作为慢性肾脏病及终末期肾病患者不良预后的有效指标^[5-7]。炎症反应无疑在造成脓毒症患者 AKI 的过程中起着重要作用,但 NLR 与脓毒症患者 AKI 发生、预后的预测价值尚鲜有报道。本研究探讨了脓毒症患者的 NLR 对发生 AKI 的预测价值。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

将 2014-03—2019-03 期间入住我院 ICU 的 268 例脓毒症患者作为研究对象,其中男 145 例,女 123 例;年龄 23~88 岁,平均(59.66±8.75)岁。

纳入标准:①符合《第 3 次脓毒症和脓毒性休克定义国际共识(sepsis-3)》^[8]对脓毒症诊断标准,即患者存在感染,且 SOFA 评分 ≥ 2 分;②初诊初治脓毒症患者;③18 岁<年龄<90 岁。

排除标准:①患者入院 24 h 内死亡或自动出院患者;②患者既往存在慢性肾病病史或肾移植病史;③入院时即开始使用肾脏替代疗法;④患者就诊前 1 周存在造影剂检查,或应用过肾毒性药物;⑤患者既往患有影响 NLR 的疾病,如恶性肿瘤、营养不良、艾滋病毒感染、自身免疫疾病、免疫抑制;⑥合并急性冠脉综合征、急性脑卒中的患者;⑦孕产妇或临床病例资料不全的患者。本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,所有检测和治疗均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 观察指标及分组

观察指标:收集并归纳所有入选患者的人口统计学资料(性别、年龄等);相关临床资料,包括合并症,感染部位,致病菌,患者入院后 24 h 内的 APACHE II 评分、SOFA 评分、血流动力学参数、血常规、PCT、CRP、血乳酸、血肌酐、血尿素氮、血尿酸等,住院期间是否接受机械通气、肾脏替代治疗、

血管活性药物,住院时间和临床转归;同时,依据临床指记录患者住院期间肾功能的变化;另外,对患者的肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)进行估算,求得估计肾小球滤过率(estimated GFR, eGFR),通过患者入院后血常规,计算 NLR,采用全自动血细胞分析仪对 EDTA 抗凝的标本进行血常规的检测。

根据 KDIGO 标准^[9],对患者是否并发 AKI 作出诊断,将其分为 AKI 组和非 AKI 组(N-AKI 组),对 2 组患者入院时的 NLR 进行分析比较;同时,将脓毒症 AKI 患者依据其出院前肾损伤是否恢复,分为恢复组和未恢复组,分析比较 2 组间患者在入院时、AKI 诊断时、血肌酐最高时和出院时 NLR 值;另外,分析脓毒症患者入院时 NLR 与其他临床指标的相关性,分析入院时 NLR 对脓毒症患者发生 AKI 的预测价值。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件对收集的数据进行统计学分析。计量资料统计描述采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态方差齐时采用两独立样本 t 检验,不符合正态或方差不齐的计量资料,采用两独立样本非参数检验(Mann-Whitney U);计数资料统计描述以百分率表示,统计分析采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关性分析对 NLR 与其他临床指标的相关性进行分析;采用单变量和多变量 Logistic 回归分析,探究 NLR 对脓毒症患者 AKI 发生的预测作用, $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

268 例脓毒症患者中,脓毒性休克患者 78 例,约占 29.1%;其中,94 例(35.1%)患者不合并 AKI (N-AKI 组),174 例(64.9%)患者合并 AKI (AKI 组)。

AKI 组与 N-AKI 组患者间性别、年龄及合并症的比较,均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);但休克患者在 2 组中所占比例,AKI 组 [64 例(36.78%)] 明显高于 N-AKI 组 [14 例(14.89%)],差异有统计学意义($P < 0.05$);入院 24 h 内 AKI 组患者平均 APACHE II 评分、SOFA 评分,以及乳酸水平均明显高于 N-AKI 组(均 $P < 0.05$),而 AKI 组平均动脉压(MAP)、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)均明显低于 N-AKI 组(均 $P < 0.05$);在炎症指标的比较上,2 组间 WBC 和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平均差异无统计学意义(均

$P > 0.05$), 但 AKI 组血清降钙素原(PCT)水平明显高于 N-AKI 组 ($P < 0.05$); 在肾功能相关参数的比较上, AKI 组患者血肌酐及 BUN 水平均明显高于 N-AKI 组 (均 $P < 0.05$), 而其 eGFR 则明显低于 N-AKI 组 ($P < 0.05$); 而 AKI 组患者其入院时 NLR 明显高于 N-AKI 组 (17.42 ± 5.46 vs. 9.63 ± 4.68 , $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 AKI 组与 N-AKI 组临床预后比较

所有脓毒症患者, 死亡 76 例, 占 28.36%。其

中 AKI 组总住院病死率显著高于 N-AKI 组 [$65(37.36\%)$ vs. $11(11.70\%)$, $P < 0.05$]; 且 AKI 组住院 28 d 病死率亦显著高于 N-AKI 组 ($P < 0.05$); 在住院时间的比较上, AKI 组患者的平均住院时间为 (17.23 ± 3.88)d, 明显高于 N-AKI 组患者的 (12.61 ± 3.17)d ($P < 0.05$); 同时, 在治疗上 AKI 组患者肾脏替代治疗、机械通气、血管活性药物的使用率均明显高于 N-AKI 组 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

表 1 AKI 组与 N-AKI 组基线资料比较

例(%), $\bar{x} \pm s$

| 项目 | AKI 组(174 例) | N-AKI 组(94 例) | t/χ^2 | P |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------|------------|----------|
| 性别(男/女) | 93/81 | 52/42 | 1.338 | 0.528 |
| 年龄/岁 | 60.23 ± 8.81 | 59.18 ± 8.62 | 0.542 | 0.673 |
| 合并症 | | | | |
| 高血压 | 53(30.46) | 24(25.53) | 4.601 | 0.102 |
| 糖尿病 | 36(20.69) | 20(21.28) | 1.227 | 0.553 |
| 休克患者 | 64(36.78) | 14(14.89) | 6.881 | < 0.01 |
| APACHE II 评分 | 20.31 ± 3.82 | 15.21 ± 3.51 | 5.497 | < 0.01 |
| SOFA 评分 | 11.61 ± 2.25 | 7.24 ± 2.13 | 4.239 | 0.001 |
| MAP/mmHg | 69.78 ± 10.37 | 79.32 ± 8.89 | 4.980 | < 0.01 |
| PaO ₂ /FiO ₂ | 269.00 ± 29.50 | 311.00 ± 40.30 | 1.886 | 0.041 |
| 乳酸/(mmol · L ⁻¹) | 3.12 ± 0.23 | 1.54 ± 0.36 | 4.552 | < 0.01 |
| WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$) | 16.22 ± 4.71 | 14.63 ± 3.89 | 1.972 | 0.051 |
| hs-CRP/(mg · L ⁻¹) | 120.31 ± 20.55 | 116.32 ± 18.71 | 0.502 | 0.561 |
| PCT/(ng · mL ⁻¹) | 13.61 ± 4.33 | 6.52 ± 1.76 | 4.668 | < 0.01 |
| 血肌酐/($\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$) | 87.91 ± 13.67 | 66.63 ± 14.26 | 5.138 | < 0.01 |
| BUN/($\mu\text{mmol} \cdot L^{-1}$) | 18.56 ± 4.33 | 7.31 ± 3.99 | 6.003 | < 0.01 |
| eGFR | 80.86 ± 12.77 | 107.52 ± 12.37 | 5.339 | < 0.01 |
| NLR | 17.42 ± 5.46 | 9.63 ± 4.68 | 5.863 | < 0.01 |

注: 1 mmHg=0.133 kPa。

表 2 AKI 组与 N-AKI 组临床预后比较

例(%)

| 项目 | AKI 组(174 例) | N-AKI 组(94 例) | t/χ^2 | P |
|----------|------------------|------------------|------------|----------|
| 肾脏替代治疗 | 53(30.46) | 0(0) | 11.667 | < 0.01 |
| 机械通气 | 74(42.53) | 16(17.02) | 10.965 | < 0.01 |
| 血管活性药物使用 | 139(79.89) | 34(36.17) | 10.543 | < 0.01 |
| 28 d 病死率 | 56(32.18) | 7(7.45) | 11.650 | < 0.01 |
| 总病死率 | 65(37.36) | 11(11.70) | 9.668 | < 0.01 |
| 住院时间/d | 17.23 ± 3.88 | 12.61 ± 3.17 | 4.554 | < 0.01 |

2.3 脓毒性 AKI 患者肾功能恢复过程中 NLR 的动态演变

将脓毒症 AKI 患者依据其出院前肾损伤是否恢复,分为恢复组(139 例)和未恢复组(35 例),分析比较 2 组间患者在入院时、AKI 诊断时、血肌酐最高时和出院时 NLR 值,研究结果显示:在入院时和 AKI 诊断时,2 组间 NLR 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);但恢复组患者血肌酐最高时其 NLR 明显低于未恢复组(14.25 ± 4.01 vs. 19.91 ± 3.88 , $P < 0.05$);恢复组患者出院时,随着其肾功能的恢复,其 NLR 值明显下降,而未恢复组出院时其 NLR 值也有一定的下降,但未恢复组其 NLR 要显著高于恢复组(12.65 ± 3.21 vs. 5.31 ± 2.33 , $P < 0.05$),见表 3。

表 3 AKI 恢复组与未恢复组患者 NLR 值比较

| 时刻 | 恢复组 (139 例) | 未恢复组 (35 例) | <i>t</i> | <i>P</i> |
|---------|------------------|------------------|----------|----------|
| 入院时 | 16.33 ± 3.87 | 17.54 ± 4.25 | 1.533 | 0.185 |
| AKI 诊断时 | 14.37 ± 3.66 | 15.88 ± 4.13 | 1.924 | 0.061 |
| 血肌酐最高时 | 14.25 ± 4.01 | 19.91 ± 3.88 | 3.889 | 0.005 |
| 出院时 | 5.31 ± 2.33 | 12.65 ± 3.21 | 5.069 | < 0.01 |

2.4 NLR 与其他临床指标的相关性分析

患者入院时 NLR 与脓毒症患者其他临床指标的相关性分析显示:NLR 与白细胞计数($r = 0.554$, $P = 0.002$)和 PCT($r = 0.387$, $P = 0.001$)呈显著正相关,而与 hs-CRP 无明显的相关性($P > 0.05$);同时,NLR 与血肌酐($r = 0.231$, $P = 0.009$)、血尿素氮($r = 0.198$, $P = 0.008$)呈显著正相关,而与 eGFR 呈明显的负相关($r = -0.189$,

$P = 0.002$);但 NLR 与年龄、性别、病死率及住院时间均无明显的相关性(均 $P > 0.05$),见表 4。

2.5 NLR 对脓毒症患者 AKI 发生的预测作用的 Logistic 回归分析

单因素 Logistic 回归分析显示,入院 24 h 内 APACHE II 评分及入院时血乳酸、WBC、PCT、eGFR 和 NLR 与脓毒症 AKI 的发生相关,其中 NLR 与脓毒症 AKI 发生的 OR 值 = 1.996 (95% CI 1.660~3.002, $P < 0.01$)。将上述变量进一步纳入到多因素 Logistic 回归方程进行分析,结果显示:APACHE II 评分、PCT 和 NLR 均为脓毒症患者 AKI 发生的独立预测因素(其中 NLR 的 OR 值 = 1.552, 95% CI 1.387~2.886, $P < 0.01$),见表 5。

2.6 NLR 对脓毒性 AKI 预测性能的 ROC 曲线分析

结果显示:入院时 NLR 作为预测脓毒症患者发生 AKI 的 AUC 为 0.651,其截断值为 16.83,敏感度为 0.71,特异度为 0.63,见图 1。

表 4 NLR 与其他临床指标的相关性分析

| 变量 | <i>r</i> | 95% CI | <i>P</i> |
|------------------------------------|----------|---------------|----------|
| 性别 | -0.076 | -0.121~0.131 | 0.348 |
| 年龄 | -0.012 | -0.021~0.101 | 0.147 |
| WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$) | 0.554 | 0.399~0.706 | 0.002 |
| hs-CRP/($mg \cdot L^{-1}$) | 0.091 | -0.185~0.153 | 0.067 |
| PCT/($ng \cdot mL^{-1}$) | 0.387 | 0.212~0.633 | 0.001 |
| 血肌酐/($\mu mol \cdot L^{-1}$) | 0.231 | 0.112~0.376 | 0.009 |
| eGFR | -0.189 | -0.288~-0.102 | 0.002 |
| BUN/($\mu mmol \cdot L^{-1}$) | 0.198 | 0.039~0.342 | 0.008 |
| 28 d 病死率 | 0.091 | -0.105~0.131 | 0.067 |
| 总病死率 | 0.104 | -0.216~0.156 | 0.073 |
| 住院时间/d | -0.073 | -0.132~0.141 | 0.121 |

表 5 脓毒症 AKI 独立预测因素的 Logistic 回归分析结果

| 变量 | 单因素 | | 多因素 | |
|------------------------------------|--------------------|----------|--------------------|----------|
| | OR(95% CI) | <i>P</i> | OR(95% CI) | <i>P</i> |
| 性别 | 0.899(0.757~1.221) | 0.111 | — | — |
| 年龄 | 1.067(0.771~1.654) | 0.329 | — | — |
| APACHE II 评分 | 1.993(1.568~5.331) | 0.001 | 2.007(1.194~4.008) | 0.002 |
| 乳酸/($mmol \cdot L^{-1}$) | 1.886(1.328~2.573) | 0.001 | 1.136(0.883~1.997) | 0.051 |
| WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$) | 1.439(1.185~3.002) | < 0.01 | 1.099(0.886~1.379) | 0.067 |
| PCT/($ng \cdot mL^{-1}$) | 1.785(1.339~3.870) | < 0.01 | 1.653(1.288~2.775) | < 0.01 |
| eGFR | 0.804(0.677~0.901) | < 0.01 | 0.991(0.875~1.118) | 0.059 |
| NLR | 1.996(1.660~3.002) | < 0.01 | 1.552(1.387~2.886) | < 0.01 |

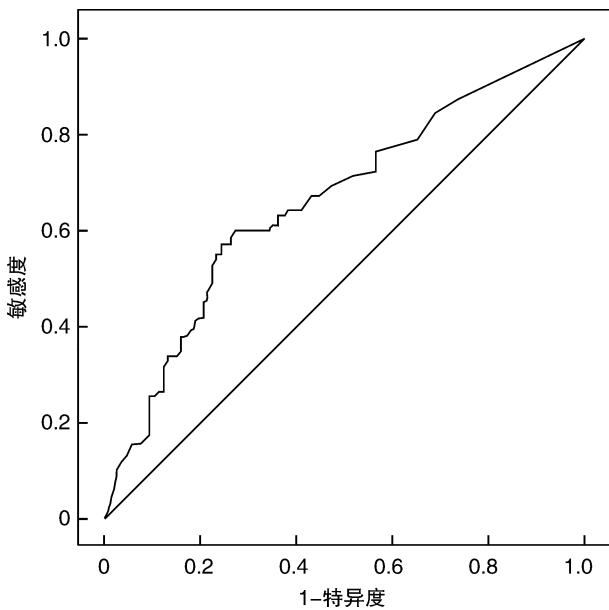


图 1 ROC 曲线

3 讨论

本研究结果显示,脓毒症合并 AKI 患者其入院时 NLR 明显高于不合并 AKI 患者;同时,NLR 与目前最为常用的血清肌酐值和血尿素氮呈明显的正相关,与 eGFR 呈明显的负相关;此外,多因素 Logistic 回归也显示 NLR 为脓症患者发生 AKI 的独立预测因素。这证实入院时 NLR 可作为脓毒症发生 AKI 的有效预测指标,且本研究通过 ROC 曲线,认为预测入院时脓症患者是否会并发 AKI 的最佳预测值为 16.83,且其有着不错的敏感度与特异度。

脓毒症可触发全身炎症反应综合征,并导致免疫系统的过度激活和功能障碍,在此过程中,中性粒细胞作为最为重要的免疫细胞,对微生物的感染做出迅速反应,但同时也使得细胞因子数量急剧增加,导致过激的免疫反应可导致组织的损伤;淋巴细胞在调节适当的炎症反应中起着关键作用,但多种细胞因子可使大量淋巴细胞出现免疫抑制和凋亡,淋巴细胞减少是脓毒症免疫抑制的一个重要特征^[10-11];基于中性粒细胞和淋巴细胞在脓毒症中的生理联系,NLR 被认为是一项可反映全身炎症的严重程度的指标^[12-13]。

炎症反应在脓症患者 AKI 发生的生理病理中起着重要的作用,研究显示,IL-6、IL-10 和降钙素原等炎症标志物与脓毒症 AKI 密切相关。我们认为 NLR 之所以可预测脓毒性 AKI 发生,是基于炎症在 AKI 发病机制中的重要作用^[14-16],本研究

也同时证实,脓症患者 NLR 与白细胞计数和 PCT 水平均呈显著正相关,但 NLR 在脓毒性 AKI 发病中的具体的机制尚待进一步研究探讨。

同时,本研究在对脓毒性 AKI 患者肾功能恢复过程中 NLR 的动态演变显示出,随着患者肾功能的恢复其 NLR 值在不断下降,出院时肾功能完全恢复患者其 NLR 值将至接近正常,而未完全恢复组患者出院时 NLR 值明显高于恢复组,这说明 NLR 或许可用于肾功能恢复的动态监测中,但也需进一步研究。此外,理论上 NLR 患者炎症更重,更易出现 AKI,这会使患者的救治难度增加,也会影响患者的病死率和住院时间,本研究显示,NLR 值与脓毒症患者的病死率与住院时间并无明显的相关性,这可能与本研究的样本量较少有关,或许随着后续纳入样本的进一步增加,会得出不同的结果。

综上,本研究表明,脓症患者入院时测得的初始 NLR 是 AKI 发生的可靠预测价值,NLR 作为临床上一项简易廉价的指标,可能是脓毒症 AKI 危险分层的潜在因素。

参考文献

- [1] Alobaidi R,Basu RK,Goldstein SL,et al. Sepsis-associated acute kidney injury[J]. Semin Nephrol,2015,35(1):2-11.
- [2] Zarbock A,Gomez H,Kellum JA,et al. Sepsis-induced acute kidney injury revisited:pathophysiology, prevention and future therapies[J]. Curr Opin Crit Care,2014,20(6):588-595.
- [3] Bellomo R,Kellum JA,Ronco C,et al. Acute kidney injury[J]. Lancet,2012,380(9843):756-766.
- [4] Saliccioli JD,Marshall DC,Pimentel MA,et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness:an observational cohort study[J]. Crit Care,2015,19(1):13.
- [5] Kocyigit I,Eroglu E,Unal A,et al. Role of neutrophil/lymphocyte ratio in prediction of disease progression in patients with stage-4 chronic kidney disease [J]. J Nephrol,2013,26(2):358-365.
- [6] Tonyali S,Ceylan C,Yahsi S,et al. Does neutrophil to lymphocyte ratio demonstrate deterioration in renal function? [J]. Ren Fail,2018,40(1):209-212.
- [7] Abu Alfeilat M,Slotki I,Shavit L,et al. Single emergency room measurement of neutrophil/lymphocyte ratio for early detection of acute kidney injury(AKI) [J]. Intern Emerg Med,2018,13(5):717-725.

- (8):940—952.
- [10] Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307(23):2526—2533.
- [11] Maley JH, Thompson BT. Embracing the Heterogeneity of ARDS[J]. *Chest*, 2019, 155(3):453—455.
- [12] Christaki E, Opal SM, Keith JC, Jr, et al. A monoclonal antibody against RAGE alters gene expression and is protective in experimental models of sepsis and pneumococcal pneumonia[J]. *Shock*, 2011, 35(5):492—498.
- [13] Zhang H, Tasaka S, Shiraishi Y, et al. Role of soluble receptor for advanced glycation end products on endotoxin-induced lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(4):356—362.
- [14] Mukherjee TK, Mukhopadhyay S, Hoidal JR. Implication of receptor for advanced glycation end product (RAGE) in pulmonary health and pathophysiology [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2008, 162(3):210—215.
- [15] Kierdorf K, Fritz G. RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94(1):55—68.
- [16] Jabaudon M, Blondonnet R, Roszyk L, et al. Soluble Receptor for Advanced Glycation End-Products Predicts Impaired Alveolar Fluid Clearance in Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(2):191—199.

(收稿日期:2019-12-08)

(上接第 534 页)

- [8] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock(Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801—10.
- [9] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4):c179—184.
- [10] Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, et al. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality[J]. *Shock*, 2014, 42(5):383—391.
- [11] Patil NK, Bohannon JK, Sherwood ER, et al. Immunotherapy: a promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 111(7):688—702.
- [12] Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients[J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(2):234—239.
- [13] Riche F, Gayat E, Barthelemy R, et al. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock[J]. *Crit Car*, 2015, 19:439.
- [14] Fani F, Regolisti G, Delsante M, et al. Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury[J]. *J Nephrol*, 2018, 31(3):351—359.
- [15] Payen D, Lukaszewicz AC, Legrand M, et al. A multi-centre study of acute kidney injury in severe sepsis and septic shock: association with inflammatory phenotype and HLA genotype[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e35838.
- [16] Araujo M, Doi SQ, Palant CE, et al. Procalcitonin induced cytotoxicity and apoptosis in mesangial cells: implications for septic renal injury[J]. *Inflamm Res*, 2017, 62(10):887—894.

(收稿日期:2020-05-22)