

血浆肝素结合蛋白对脓毒症相关急性肾损伤的 早期诊断及预后预测

高翔¹ 张明² 张勇² 李睿¹ 张艳平³ 张培荣²

[摘要] 目的:评价血浆肝素结合蛋白(HBP)与血清胱抑素 C(sCys C)、尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(uNAG)相比,对脓毒症相关急性肾损伤(S-AKI)的早期诊断价值,同时评价血浆 HBP 与 APACHE II 评分对脓毒症并发 AKI 患者 28 d 死亡风险的早期预测价值。方法:选择 2019 年 7 月—2020 年 12 月在潍坊医学院附属医院重症医学科诊断为脓毒症的患者 96 例,根据患者是否并发急性肾损伤(AKI)分为两组:AKI 组 58 例和非 AKI 组 38 例,并对脓毒症并发 AKI 的患者进行 KDIGO 分级。使用多因素 Logistic 回归分析影响 S-AKI 发生的风险因素;Spearman 相关系数计算血浆 HBP、sCys C、uNAG 与 S-AKI 患者 KDIGO 分期的关系;绘制 ROC 曲线评价血浆 HBP、sCys C、uNAG 对 S-AKI 的预测价值,计算截断值及约登指数。根据脓毒症并发 AKI 患者 28 d 是否存活分为存活组与死亡组,绘制 ROC 曲线评估血浆 HBP 与 APACHE II 评分对 S-AKI 患者 28 d 死亡的早期预测价值。结果:血浆 HBP、sCys C、uNAG 是 S-AKI 发生的风险因素($P < 0.05$);血浆 HBP、sCys C、uNAG 与 S-AKI 患者 KDIGO 分期呈正相关关系($P < 0.001$),且血浆 HBP 与分期的相关性最高,相关系数为 0.877;sCys C、uNAG 和血浆 HBP 及三者联合检测预测 S-AKI 的 AUC 依次为 0.879、0.884、0.896、0.939,HBP 截断值为 65.895 ng/mL 时,其约登指数为 0.664,综合诊断价值最高;ROC 曲线显示 APACHE II 评分、HBP 以及二者联合预测 S-AKI 患者预后的 AUC 依次为 0.767、0.817、0.837。结论:HBP 作为 S-AKI 的生物标志物,与 sCys C、uNAG 相比,对脓毒症相关 AKI 的预测价值最高,三者联合检测时能更进一步提高预测价值;HBP 联合 APACHE II 评分对 S-AKI 患者死亡风险有较好的早期预测价值。

[关键词] 肝素结合蛋白;尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶;脓毒症;急性肾损伤;预后

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.10.002

[中图分类号] R459.7;R631.2 **[文献标志码]** A

Analysis of the value of plasma heparin binding protein in the early diagnosis and prognosis of sepsis associated acute kidney injury

GAO Xiang¹ ZHANG Ming² ZHANG Yong² LI Rui¹
ZHANG Yanping³ ZHANG Peirong²

(¹School of Clinical Medical, Weifang Medical University, Weifang, Shandong, 261000, China; ²Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Weifang Medical University; ³School of Anesthesiology, Weifang Medical University)

Corresponding author: ZHANG Peirong, E-mail: gxazyp@163.com

Abstract Objective: To evaluate the value of plasma heparin-binding protein(HBP) in the early diagnosis of sepsis associated acute kidney injury(S-AKI) compared with serum cystatin C(sCys C) and urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase(uNAG). Meanwhile, to evaluate the value of plasma heparin-binding protein combined with APACHE II score in early prediction of 28-day mortality in patients with S-AKI. **Methods:** A total of 96 patients diagnosed with sepsis in the Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Weifang Medical University from July, 2019 to December, 2020 were selected. According to whether the patients were complicated with AKI or not, they were divided into AKI group($n=58$) and non-AKI group($n=38$), and patients with sepsis complicated with AKI were classified by KDIGO. Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors affecting the occurrence of S-AKI; Spearman correlation coefficient was used to calculate the relationship between plasma HBP, sCys C, uNAG and KDIGO staging of S-AKI patients. ROC curves were drawn to evaluate the predictive value of plasma HBP, sCys C and uNAG on S-AKI. Calculate the cut off value and the Yoden index. The patients with S-AKI were divided into survival group and death group according to whether they survived at 28 days. The ROC curve was drawn to evaluate the early predictive value of plasma HBP and APACHE II score for 28-day death of S-AKI patients. **Results:** Plasma HBP, sCys C and uNAG were risk factors for the occurrence of S-AKI($P < 0.05$). Plasma HBP, sCys C and uNAG were positively correlated with KDIGO staging in patients

¹ 潍坊医学院临床医学院(山东潍坊,261000)

² 潍坊医学院附属医院重症医学科

³ 潍坊医学院麻醉学院

通信作者:张培荣,E-mail:gxazyp@163.com

with S-AKI($P < 0.001$), and the correlation between plasma HBP and staging was the highest, with a correlation coefficient of 0.877. The AUC of S-AKI were predicted to be 0.879, 0.884, 0.896 and 0.939 by sCys C, uNAG, plasma HBP and the combined detection of the three respectively. When the cut-off value of HBP was 65,895 ng/mL, the Youden index was 0.664, and the comprehensive diagnostic value was the highest. The ROC curve showed that the AUC of APACHE II score, HBP and their combination in predicting the prognosis of S-AKI patients were 0.767, 0.817 and 0.837, respectively. **Conclusion:** As a biomarker of S-AKI, HBP has the highest predictive value for sepsis associated AKI compared with sCys C and uNAG, and the combined detection of the three can further improve the predictive value; HBP combined with APACHE II score has a good value for early prediction of mortality risk in patients with S-AKI.

Key words heparin binding protein; urine N-acetyl- β -D-glucosaminidase; sepsis; acute kidney injury; prognosis

脓毒症(sepsis)是一种对严重感染反应失调的疾病,通常伴有循环和代谢的异常,急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是其临床常见的一种并发症。脓毒症是重症患者发生 AKI 最常见的原因,当脓毒症患者合并 AKI 时其病死率明显高于未合并 AKI 患者^[1]。目前脓毒症相关急性肾损伤(S-AKI)的发病机制仍然没有完全阐明,临床治疗的重点是控制感染,必要时采用肾脏替代治疗(RRT),不仅患者的经济负担加重,且预后也不容乐观。因此早期预测和诊断 AKI,对高风险患者提供治疗及限制进一步肾损伤十分关键。血清胱抑素 C(sCys C)是一种非糖基化碱性蛋白,研究证明肾小球滤过率(GFR)是影响 sCys C 水平的关键因素,是一种理想的体现 GFR 的生物标志物^[2-3]。尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(uNAG)主要存在于肾小管的上皮细胞中,是可以用来评估肾脏近曲小管上皮细胞早期损伤的生物指标^[4]。肝素结合蛋白(HBP)存储于中性粒细胞的分泌小泡中,可由活化的中性粒细胞分泌,作为一种趋化因子,可以激活多种炎症介质^[5],同时 HBP 也是一种血管通透性的介质,血管通透性的增加被认为有可能导致脓毒症和肾功能衰竭的进一步恶化^[6-7]。有研究显示,sCys C、uNAG 可以预测重症患者 AKI 的发生^[8],但血浆 HBP 检测对预测 S-AKI 的研究很少,血浆 HBP 对脓症患者预后的预测价值也鲜有报道。本研究分析了与 sCys C、uNAG 相比,血浆 HBP 对 S-AKI 的预测价值,同时分析了血浆 HBP 联合 APACHE II 评分对脓毒症并发 AKI 患者预后的预测价值,希望能够为临床诊断和治疗提供指导,帮助临床决策以减少 S-AKI 发生的风险。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2019 年 7 月—2020 年 12 月在潍坊医学院附属医院所有院区重症医学科(ICU)诊断为脓毒症的患者 96 例。所纳入病例均符合 2016 年美国危重症协会中脓毒症诊断标准^[9]。排除标准:①年龄 < 18 岁;②处于妊娠期或哺乳期的妇女;③合并严重器官功能衰竭危及生命者;④存在慢性肾功

能不全者;⑤需要立刻采用 RRT 治疗的重度肾功能衰竭患者。根据患者是否并发 AKI 分为两组,分别为 AKI 组 58 例和非 AKI 组 38 例。AKI 的诊断标准参照 2012 年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)发布的《急性肾损伤临床实践指南》^[10],并根据 KDIGO 标准对 AKI 患者进行分期。随访患者 28 d 预后情况,根据患者预后分为存活组 60 例和死亡组 36 例。本研究已通过本院医学伦理委员会审批同意,并与患者或家属签署知情同意书。

1.2 研究方法

记录所有患者性别、年龄、体重、平均动脉压等基本资料。观察患者进入 ICU 后 12 h~5 d 的 AKI 程度,包括在 12 h 内发展为 AKI 第 2 阶段,然后在 5 d 内恶化到第 3 阶段的患者。血液及尿液样品在转入 ICU 诊断为脓毒症且在治疗前立即采集,或最迟在 2 h 内采集。采集外周静脉血液标本 3 mL 于枸橼酸钠抗凝真空管内,共采集两管,一管样本由潍坊医学院附属医院检验科测定 sCys C 含量;另一管血液样本在收集后 2 h 内离心(3000 r/min, 15 min)分离出血浆,采用免疫荧光干式定量法检测血浆 HBP 水平,测定过程严格按照说明书(中翰盛泰生物技术股份有限公司)操作进行。采集尿液标本 10 mL,离心(3000 r/min, 20 min)操作后取上清液,采用双抗体夹心法测定 uNAG 水平,严格按照试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)操作说明操作。随访 S-AKI 患者 28 d 预后情况,已出院患者采用电话随访方式了解患者预后状况。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,对所有计量资料进行正态性检验。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间比较采取独立性 t 检验;非正态分布计量资料以中位数及四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用例数,百分率($n, \%$)表示,两组之间采用独立样本的 χ^2 检验或 Fisher 精确检验进行比较。使用 Logistic 回归分析影响脓毒症患

者 AKI 发生的危险因素; Spearman 相关性检验分析 sCys C、血浆 HBP 及 uNAG 与脓毒症并发 AKI 患者 KDIGO 分期的相关性; ROC 分析 sCys C、血浆 HBP 及 uNAG 对脓毒症患者 AKI 的预测价值, ROC 分析血浆 HBP 联合 APACHE II 评分对脓毒症患者预后的预测价值, 受试者工作曲线下面积 (AUC) 表示预测价值 (AUC 在 0.5~0.7 之间时诊断价值较低, 0.7~0.9 之间时诊断价值中等, 在 0.9 以上时诊断价值较高); 联合诊断先使用 Logistic 回归分析建立预测模型, 再使用 ROC 分析。

均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

S-AKI 的发生与 APACHE II 评分、sCys C、血浆 HBP、uNAG 有关 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 Logistic 多因素回归分析影响脓毒症患者并发 AKI 的影响因素

sCys C、血浆 HBP 及 uNAG 水平的升高都是 S-AKI 发生的影响因素 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组一般资料比较

例(%), $\bar{x} \pm s$

一般资料	AKI 组 ($n=58$)	非 AKI 组 ($n=38$)	P
性别			0.914
男	36(62.1)	24(63.2)	
女	22(37.9)	14(36.8)	
年龄/岁	65.67±10.66	62.45±14.20	0.208
体重/kg	62.12±9.19	64.23±7.50	0.241
APACHE II 评分	20(18.00, 23.00)	19(17.00, 20.25)	0.007
合并症			
高血压	27(46.6)	15(39.5)	0.494
糖尿病	20(34.5)	12(31.6)	0.768
冠心病	14(24.1)	7(18.4)	0.508
恶性肿瘤	16(27.6)	6(15.8)	0.179
感染来源			0.484
肺部	25(43.1)	16(42.1)	
腹部	22(37.9)	14(36.8)	
泌尿系统	8(13.8)	5(13.2)	
皮肤或软组织	3(5.2)	3(7.9)	
心率/(次·min ⁻¹)	98.76±17.19	94.03±15.41	0.173
平均动脉压/mmHg ^{a)}	84.66±14.80	87.53±15.19	0.360
入院肌酐/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	87(68.75, 110.50)	81(67.75, 99.75)	0.196
sCys C/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.67±1.04	1.35±0.60	<0.001
uNAG/($\text{U} \cdot \text{mmol}^{-1}$)	3.43±1.03	1.95±0.78	<0.001
HBP/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	91.02(60.68, 174.37)	42.55(29.65, 53.20)	<0.001

注: ^{a)} 1 mmHg=0.133 kPa。

表 2 Logistic 多因素回归分析脓毒症患者并发 AKI 的影响因素

指标	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
sCys C	1.050	0.524	4.015	2.857	1.023~7.979	0.045
uNAG	1.078	0.486	4.918	2.939	1.133~7.623	0.027
HBP	0.049	0.022	5.051	1.050	1.006~1.096	0.025

2.3 不同 KDIGO 分期 AKI 患者的 sCys C、血浆 HBP、uNAG 及三者与 AKI 患者 KDIGO 分期的相关性

随着 S-AKI 患者 KDIGO 分期的增加, sCys C、血浆 HBP、uNAG 水平显著增加, 差异有统计学

意义 ($P < 0.05$), 见表 3。sCys C、血浆 HBP、uNAG 与 AKI 患者 KDIGO 分期呈正相关关系, HBP 与其分期相关性最高, 其相关系数为 0.877, 见表 4。

表 3 不同 KDIGO 分期 AKI 患者的 sCys C、血浆 HBP 和 uNAG

分期	sCys C/(mg · L ⁻¹)	uNAG/(U · mmol ⁻¹)	HBP/(ng · mL ⁻¹)
I 期(n=29)	2.07±0.72	2.85±0.60	61.66±18.19
II 期(n=20)	2.82±0.71	3.39±0.48	147.54±40.21
III 期(n=9)	4.25±0.71	5.36±0.57	211.41±27.48
F	60.793	91.094	219.529
P	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 sCys C、血浆 HBP、uNAG 与 AKI 患者 KDIGO 分期相关性

指标	r	P
sCys C	0.688	<0.001
uNAG	0.689	<0.001
HBP	0.877	<0.001

2.4 sCys C、血浆 HBP 及 uNAG 对 S-AKI 的预测价值

比较 sCys C、血浆 HBP、uNAG 及三者联合检测对 S-AKI 的预测效能。sCys C、uNAG 和血浆 HBP 及三者联合检测预测 S-AKI 的 AUC 依次为 0.879、0.884、0.896、0.939。见图 1、表 5。

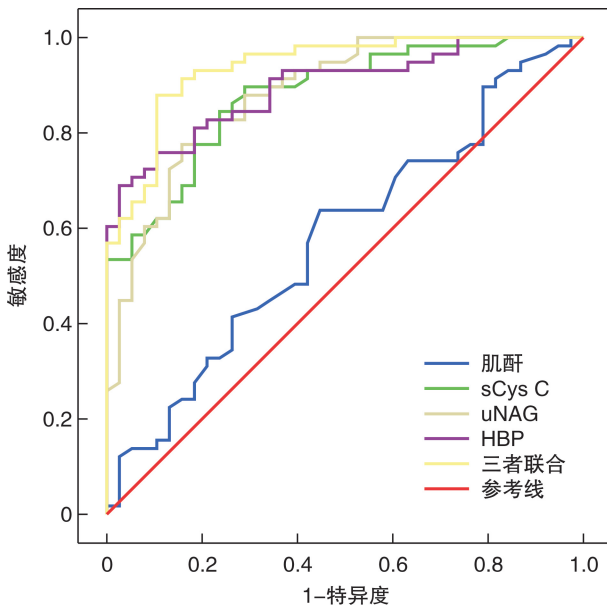


图 1 sCys C、血浆 HBP、uNAG 对 S-AKI 的预测价值

表 5 sCys C、血浆 HBP、uNAG 对 S-AKI 的预测 ROC 特征

项目	AUC	SE	95%CI	P
肌酐	0.580	0.060	0.463~0.696	0.189
sCys C	0.879	0.034	0.813~0.945	<0.001
uNAG	0.884	0.034	0.816~0.951	<0.001
HBP	0.896	0.031	0.836~0.957	<0.001
三者联合	0.939	0.023	0.893~0.984	<0.001

2.5 sCys C、血浆 HBP、uNAG 对 S-AKI 预测诊断的价值评价

本研究中,sCys C 截断值为 1.570 mg/L 时敏感度 (Se) 最高 (0.897); HBP 截断值为 65.895 ng/mL 时,其特异度 (Sp) 最高 (0.974); HBP 其综合诊断价值最高,约登指数为 0.664。见表 6。

2.6 HBP 与 APACHE II 评分对脓毒症并发 AKI 患者 28 d 预后的预测价值

比较血浆 HBP 与 APACHE II 评分以及二者联合对 S-AKI 患者 28 d 预后的预测效能。APACHE II 评分、血浆 HBP 以及二者联合预测 S-AKI 患者 28 d 预后的 AUC 依次为 0.767、0.817、0.837,见图 2、表 7。

表 6 sCys C、血浆 HBP、uNAG 对 S-AKI 预测诊断的价值评价

指标	截断值	Se	Sp	YI
sCys C	1.570 mg/L	0.897	0.711	0.608
uNAG	2.735 U/mmol	0.810	0.816	0.626
HBP	65.895 ng/mL	0.690	0.974	0.664

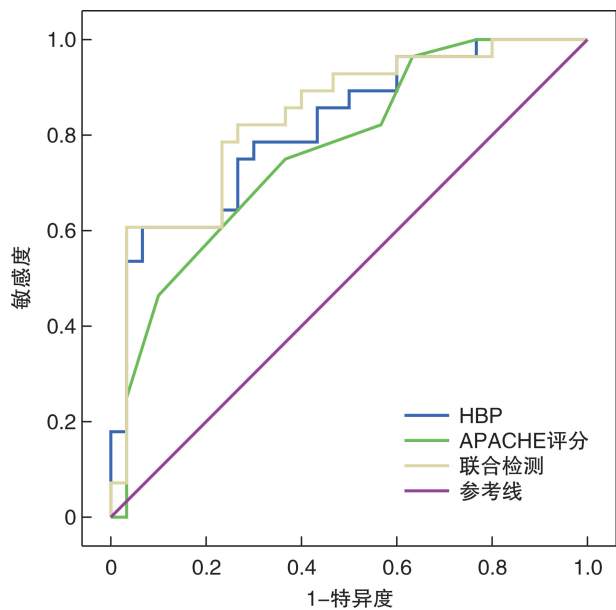


图 2 HBP 与 APACHE II 评分对 S-AKI 患者 28 d 预后的预测价值

表 7 HBP 与 APACHE II 评分对 S-AKI 患者 28 d 预后的预测 ROC 特征

项目	AUC	SE	95%CI	P
APACHE II 评分	0.767	0.062	0.645~0.888	<0.001
HBP	0.817	0.055	0.708~0.925	<0.001
二者联合	0.837	0.053	0.732~0.941	<0.001

3 讨论

S-AKI 是危重患者常见并发症,与不可接受的发病率和病死率相关^[11]。一项纳入我国 146 148 例患者的回顾性研究发现,47.1%的脓毒症病例中发现了 AKI^[12]。在一项对 ICU 患者的观察队列中显示,脓毒症相关 AKI 患者的住院病死率为 70%,而单纯 AKI 患者的住院病死率约为 50%^[13],表明脓毒症相关 AKI 患者的病情更严重,病死率更高。因此早期识别有可能发展为 AKI 的患者并提供支持性治疗和限制进一步的损伤至关重要。目前 AKI 的诊断仍然是以尿量减少(UOP)或血清肌酐(Scr)升高为标准,但均是肾功能损伤的晚期标志^[14],中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肾损伤分子-1(KIM-1)等其他生物标志物对 S-AKI 的诊断效能较低,这是因为 S-AKI 是机体在炎症状态下由脓毒症诱导出现的肾脏器官功能障碍,易受到炎症因子及合并的其他器官功能障碍的影响^[15],导致对 S-AKI 的早期临床诊断和治疗的延迟。有文献报道,HBP 不仅可以作为评估重症患者炎症程度的生物标志物,而且在炎症进展机制中也是一个重要的介质^[16]。HBP 成为临床广泛关注的感染相关生物标志物。

在本研究中,sCys C、血浆 HBP 及 uNAG 均是 S-AKI 的影响因素,表示 sCys C、血浆 HBP 及 uNAG 均可体现脓症患者肾功能的病情发展。胱抑素 C(Cys C)与血肌酐(Scr)相比,受其他因素影响的可能性更小,是一种比肌酐更准确的 GFR 预测因子^[17-18]。N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)是一种存储于肾小管上皮细胞溶酶体中的酶,当肾小管功能受到伤害时,尿液中 NAG 含量会明显提高,反映肾小管的损伤情况^[19]。有研究表明,uNAG 的增加不是由脓毒症引起,而是由 AKI 的发生引起的,并表示 uNAG 是预测脓症患者发生 AKI 早期损伤的敏感指标^[20]。HBP 是在中性粒细胞中发现的一种蛋白,可以诱导细胞骨架重排和细胞收缩,导致血管渗漏和中性粒细胞外渗^[21]。Fisher 等^[22]的研究发现 HBP 可以引起肾脏的炎症和毛细血管渗漏,促进 AKI 的发生及发展。可能机制是在脓毒症发生时,HBP 被释放至血液,通过肾小球进入肾小管管腔,诱导肾小管上皮细胞发生炎症反应,同时作用于肾小管周围血管

内皮细胞,导致血管渗漏,进一步加重肾脏损伤^[23]。提示在临床诊断和治疗过程中,HBP 可能是脓毒症相关 AKI 早期诊断的生物标志物。

本研究中,S-AKI 患者的 sCys C、血浆 HBP 及 uNAG 水平增加均与 KDIGO 分期呈正相关关系,其中 HBP 与 KDIGO 分期的相关性最高,可能 HBP 增加血管通透性的能力^[21]与 S-AKI 相关的肾血管通透性增加存在潜在的因果关系,值得进一步研究。S-AKI 患者的 sCys C、血浆 HBP 及 uNAG 水平在一定程度上可以反映 S-AKI 患者的肾损伤程度,这有助于临床治疗决策。本研究中,sCys C、血浆 HBP 及 uNAG 均对 S-AKI 有一定预测价值,其中 HBP 预测价值比 sCys C 和 uNAG 更高,提示血浆 HBP 可更好地预测 S-AKI 的发生,这可能是因为 S-AKI 患者早期肾功能损伤变化不显著,单纯的检测 sCys C 或者 uNAG 对于早期 S-AKI 的预测有一定局限性^[24]。另外联合检测诊断价值高于单独检测,提示临床当条件可能时可联合检测增加预测的准确性。本研究显示,HBP 作为 S-AKI 早期诊断的生物标志物,其截断值为 65.895 ng/mL,诊断 S-AKI 的敏感度为 69.0%,特异度为 97.4%,约登指数为 0.664,综合诊断价值最高,与上述研究结果相近。在探究血浆 HBP 与 APACHE II 评分对脓毒症并发 AKI 患者 28 d 预后的预测效能时,血浆 HBP 对 S-AKI 患者死亡风险有较好的预测价值,在联合 APACHE II 评分时可进一步提高预测价值,这有助于我们早期识别预后可能不佳患者,加强患者监护及治疗,尽可能改善患者预后。

本研究的局限性在于纳入研究样本量较少,这或许会对结果产生一定的影响,血浆 HBP 在 S-AKI 中的作用尚需在后期研究中增加样本量,进行多中心研究进一步研究证实。此外,本研究仅分析了血浆 HBP 与 sCys C 及 uNAG 相对 S-AKI 的预测价值,需要进一步的研究来比较 HBP 和其他新的 AKI 生物标志物的性能。本文也没有探讨 HBP 与 S-AKI 发病机制之间的关系,这值得进一步研究,为未来 S-AKI 的诊断和治疗打开新的大门。

参考文献

- [1] Hsu YC, Hsu CW. Septic acute kidney injury patients in emergency department: The risk factors and its correlation to serum lactate[J]. Am J Emerg Med, 2019, 37(2):204-208.
- [2] Vijay P, Lal BB, Sood V, et al. Cystatin C: best biomarker for acute kidney injury and estimation of glomerular filtration rate in childhood cirrhosis[J]. Eur J Pediatr, 2021.
- [3] Natarajan S, DeRosa MC, Shah MI, et al. Development and Evaluation of a Quantitative Fluorescent Lateral

- Flow Immunoassay for Cystatin-C, a Renal Dysfunction Biomarker[J]. *Sensors(Basel)*, 2021, 21(9).
- [4] Fan H, Zhao Y, Sun M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule-1, N-acetyl- β -D-glucosaminidase levels and mortality risk in septic patients with acute kidney injury[J]. *Arch Med Sci*, 2018, 14(6):1381-1386.
- [5] 孙玲玲, 蔡国龙, 严静. 肝素结合蛋白与感染相关的研究进展[J]. *中华重症医学电子杂志(网络版)*, 2017, 3(2):148-152.
- [6] Pajenda S, Figurek A, Wagner L, et al. Heparin-binding protein as a novel biomarker for sepsis-related acute kidney injury[J]. *PeerJ*, 2020, 8:e10122.
- [7] Tydén J, Herwald H, Hultin M, et al. Heparin-binding protein as a biomarker of acute kidney injury in critical illness[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2017, 61(7):797-803.
- [8] 冯海丽, 王龙安, 杨蕾, 等. 外周血 sCysC 联合尿 uNAG 对重症感染患者急性肾损伤的预测价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(4):539-543.
- [9] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3):304-377.
- [10] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4):c179-184.
- [11] Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(5):1083-1099.
- [12] Xu X, Nie S, Liu Z, et al. Epidemiology and Clinical Correlates of AKI in Chinese Hospitalized Adults[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(9):1510-1518.
- [13] Skube SJ, Katz SA, Chipman JG, et al. Acute Kidney Injury and Sepsis[J]. *Surg Infect(Larchmt)*, 2018, 19(2):216-224.
- [14] 武道荣, 方磊, 李睿, 等. APACHE II 评分联合血清 RBP 和 Cys-C 在 ICU 脓毒症性急性肾损伤患者中的评估价值[J]. *临床急诊杂志*, 2021, 22(8):563-568.
- [15] Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, et al. Biomarkers in acute kidney injury-pathophysiological basis and clinical performance [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 219(3):554-572.
- [16] Xue M, Zeng Y, Qu HQ, et al. Heparin-binding protein levels correlate with aggravation and multiorgan damage in severe COVID-19 [J]. *ERJ Open Res*, 2021, 7(1):00741-2020.
- [17] 吴丹. 血清胱抑素 C 联合尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对脓毒症合并急性肾损伤的早期诊断价值[J]. *上海医学*, 2020, 43(12):745-750.
- [18] Leem AY, Park MS, Park BH, et al. Value of Serum Cystatin C Measurement in the Diagnosis of Sepsis-Induced Kidney Injury and Prediction of Renal Function Recovery[J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58(3):604-612.
- [19] 董照刚, 郑喜胜, 贾明雅, 等. 尿 NAG、血 PCT 及 SOFA 评分对脓症患者急性肾损伤的预测价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(23):3534-3538.
- [20] Ma J, Deng Y, Lao H, et al. A nomogram incorporating functional and tubular damage biomarkers to predict the risk of acute kidney injury for septic patients [J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1):176.
- [21] Bentzer P, Fisher J, Kong HJ, et al. Heparin-binding protein is important for vascular leak in sepsis[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2016, 4(1):33.
- [22] Fisher J, Russell JA, Bentzer P, et al. Heparin-Binding Protein (HBP): A Causative Marker and Potential Target for Heparin Treatment of Human Sepsis-Induced Acute Kidney Injury[J]. *Shock*, 2017, 48(3):313-320.
- [23] Tverring J, Vaara ST, Fisher J, et al. Heparin-binding protein(HBP) improves prediction of sepsis-related acute kidney injury [J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1):105.
- [24] 邓宇璐. 联合血清胱抑素 C 和尿 NAG 酶预测重症患者急性肾损伤及构建风险预测模型[D]. 广东:南方医科大学, 2019.

(收稿日期:2021-07-23)