

• 论 著 •

尿金属蛋白酶组织抑制剂-2·胰岛素样生长因子结合蛋白-7
对脓毒血症患者急性肾损伤和肾替代治疗的早期预测价值

唐凯宏,金英玉[△]

哈尔滨医科大学附属第一医院,黑龙江哈尔滨 150001

摘要:目的 探讨尿金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2)·胰岛素样生长因子结合蛋白-7(IGFBP-7)对脓毒血症患者急性肾损伤(AKI)和肾替代治疗(RRT)的早期预测价值。方法 选取 121 例脓毒血症患者和 24 例体检健康者,后者作为对照组。记录上述人群一般资料,检测并比较入院时的血肌酐(sCr)、乳酸脱氢酶(LDH)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞计数(WBC)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(Fib)、TIMP-2、IGFBP-7 水平。检测脓毒血症患者入住 ICU 后 6、12、24、36 h 尿 TIMP-2、尿 IGFBP-7,计算尿 TIMP-2·IGFBP-7。将所有脓毒血症患者根据是否发生 AKI 分为 AKI 组和非 AKI 组,采用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)判断不同时间点尿 TIMP-2·IGFBP-7 对 AKI 的预测价值,确定最佳临界值,分析尿 TIMP-2·IGFBP-7 与 AKI 的关系。将 AKI 患者分为肾替代治疗(RRT)组和非 RRT 组,比较两组间尿 TIMP-2·IGFBP-7,利用 ROC 曲线及 AUC 判断不同时间点尿 TIMP-2·IGFBP-7 对 RRT 的预测价值,确定最佳临界值。**结果** 121 例脓毒血症患者中发生 AKI 45 例。AKI 组、非 AKI 组 LDH、CRP、PCT、WBC、D-D、Fib 水平均高于对照组($P<0.05$),非 AKI 组序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、血浆输注量、RBC 输注量均低于 AKI 组,发病至入住 ICU 时间长于 AKI 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);入住 ICU 后 6、12、24、36 h 尿 TIMP-2·IGFBP-7 与 AKI 的发生呈正相关($r=0.206,0.383,0.415,0.462$,均 $P<0.05$),随着时间推移 r 增大。入住 ICU 后 6、12、24、36 h 尿 TIMP-2·IGFBP-7 用于预测 AKI 的 AUC 分别为 0.740、0.788、0.795、0.877,最佳临界值分别为 0.415、0.485、0.591、0.825 ng/(mL²·10³);RRT 组尿 TIMP-2·IGFBP-7 高于非 RRT 组,入住 ICU 后 6、12、24、36 h 尿 TIMP-2·IGFBP-7 用于预测 RRT 的 AUC 分别为 0.575、0.804、0.883、0.809,最佳临界值分别为 0.518、0.825、0.917、1.015 ng/(mL²·10³)。结论 尿 TIMP-2·IGFBP-7 是脓毒血症患者 AKI 发生和 AKI 患者行 RRT 的独立预测指标,具有较好的早期预测价值。

关键词:脓毒血症; 肾替代治疗; 金属蛋白酶组织抑制剂-2; 胰岛素样生长因子结合蛋白-7; 急性肾损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.04.021 中图法分类号:R446.1
文章编号:1673-4130(2021)04-0476-05 文献标志码:A

The early predictive value of tissue inhibitor of metalloproteinase-2·insulin-like
growth factor binding protein-7 in urine for acute kidney injury and
renal replacement therapy in patients with sepsis

TANG Kaihong, JIN Yingyu[△]

The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China

Abstract: Objective To explore the early predictive value of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2)·insulin-like growth factor binding protein-7 (TIMP-2) in urine for acute kidney injury (AKI) and renal replacement therapy (RRT) in patients with sepsis. **Methods** A total of 121 patients with sepsis were enrolled in the study and 24 healthy individuals were enrolled as control group. The general data of the above population were recorded, and the levels of serum creatinine (sCr), lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), white blood cell count (WBC), D-Dimer (D-D), fibrinogen (Fib), TIMP-2 and IGFBP-7 were detected and compared. Urinary TIMP-2 and IGFBP-7 were detected at 6, 12, 24 and 36 h after admission to ICU, and urinary TIMP-2·IGFBP-7 were calculated. All patients with sepsis were divided into AKI group and non-AKI group according to the occurrence of AKI. Receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under curve (AUC) were used to determine the predictive value of urinary TIMP-2·IGFBP-7 for AKI at different time points, determine the cut-off value, and analyze the relationship between

作者简介:唐凯宏,女,医师,主要从事肾脏疾病的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: jyyharbin@163.com。

本文引用格式:唐凯宏,金英玉.尿金属蛋白酶组织抑制剂-2·胰岛素样生长因子结合蛋白-7对脓毒血症患者急性肾损伤和肾替代治疗的早期预测价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(4):476-480.

urinary TIMP-2 • IGFBP-7 and AKI. AKI patients were divided into renal replacement therapy (RRT) group and non-RRT group. The urinary TIMP-2 • IGFBP-7 values were compared between the two groups. The ROC curve and AUC were used to determine the predictive value of urinary TIMP-2 • IGFBP-7 at different time points for RRT and determine the best cut-off value. **Results** There were 45 cases of AKI among 121 patients with sepsis. The LDH, CRP, PCT, WBC, DD, and Fib in the AKI group and the non-AKI group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The SOFA scores, plasma infusion volume, and RBC infusion volume in the non-AKI group were lower than those in the AKI group. The time from onset to admission to ICU were longer than that in AKI group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); urinary TIMP-2 • IGFBP-7 was positively correlated with the occurrence of AKI at 6, 12, 24, and 36 h after admission to the ICU ($r = 0.206, 0.383, 0.415, 0.462$, all $P < 0.05$), and r increased with time. The AUC of TIMP-2 • IGFBP-7 used to predict AKI at 6, 12, 24, and 36 h after ICU admission were 0.740, 0.788, 0.795, 0.877 respectively, and the best cut-off values were 0.415, 0.485, 0.591, 0.825 ng/(mL² • 10³). The urine TIMP-2 • IGFBP-7 in the RRT group was higher than that in the non-RRT group, and the AUC of TIMP-2 • IGFBP-7 values used to predict RRT at 6, 12, 24, and 36 h after admission to the ICU were 0.575, 0.804, 0.883, 0.809 respectively, and the best cut-off values were 0.518, 0.825, 0.917, 1.015 ng/(mL² • 10³). **Conclusion** Urine TIMP-2 • IGFBP-7 are independent predictors of the occurrence of AKI in patients with sepsis and RRT in patients with AKI, and has a good early diagnosis value.

Key words: sepsis; renal replacement therapy; tissue inhibitor of metalloproteinase-2; insulin-like growth factor binding protein-7; acute kidney injury

急性肾损伤(AKI)是脓毒血症危重患者的常见并发症^[1]。国内一项多中心研究表明,脓毒血症的重症患者中 AKI 发病率为 31.60%,90 d 病死率高达 41.90%^[2]。目前,对于 AKI 的诊断主要基于血肌酐(sCr)和尿量,但正常肾脏的储备功能强大,即使肾组织有损伤,sCr 水平仍然可能没有明显变化,因此 sCr 水平用于 AKI 的诊断和分期具有滞后性^[3]。寻找 AKI 早期诊断指标,及时进行干预治疗,对于改善重症患者预后,降低病死率有重要意义。以往的研究表明,金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2)、胰岛素样生长因子结合蛋白-7(IGFBP-7)可以有效预测脓毒血症危重患儿 AKI 的发生和分期^[4],但是用于预测成人脓毒血症患者 AKI 发生和肾替代治疗(RRT)的研究报道较少。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 10 月至 2020 年 5 月,哈尔滨医科大学附属第一医院重症医学科(ICU)收治的 121 例脓毒血症患者,男 67 例、女 54 例,其中发生 AKI 者 45 例作为 AKI 组,未发生 AKI 者 76 例作为非 AKI 组,脓毒血症患者中 AKI 的发病率为 37.19%(45/121)。脓毒血症的诊断:按 Sepsis3.0 诊断标准进行,为存在明确或可疑感染且序贯器官衰竭评估(SOFA)≥2 分者。AKI 诊断标准根据 2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)重新修订的 AKI 诊断标准,满足以下任一项即可明确:肾功能的突然减退(48 h 内),表现为 sCr 升高的绝对值≥0.3 mg/dL(≥26.4 mmol/L),或 sCr 较基础值升高≥50%,或尿量减少[尿量<0.5 mL/(kg • h)],时间超过 6 h^[5]。排除标准:进入 ICU 以前即诊断为 AKI 的患者;进入 ICU 后 36 h 内死亡患者;有血液透析史、急

慢性肾脏疾病史、临床资料不全者。另外,选取本院体检健康者 24 例作为对照组,留取体检时尿液标本,检测 TIMP-2、IGFBP-7 水平。

1.2 仪器与试剂 生化检测试剂由贝克曼库尔特公司提供;CRP 检测试剂由贝克曼库尔特公司提供,PCT 检测试剂由罗氏公司提供;尿 TIMP-2、IGFBP-7 检测试剂由上海酶联生物科技有限公司提供。主要使用的仪器:酶标仪由郑州安图生物 PHOMO 提供;生化项目的检测用贝克曼库尔特公司生产的生化分析仪完成;血常规检测采用 Sysmex 公司 XE2100 型全自动血液分析仪。

1.3 方法

1.3.1 一般资料的收集 采集患者临床资料,包括性别、年龄、身高、体质量、入院生化常规、感染指标、SOFA 评分、急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE)Ⅱ、发病至进入 ICU 的时间,并记录患者住院期间血液制品使用种类、数量。

1.3.2 尿 TIMP-2、IGFBP-7 水平的检测 收集患者入住 ICU 后 6、12、24、36 h 的尿液标本,通过酶联免疫吸附测定(ELISA)分别检测尿液中的 TIMP-2、IGFBP-7 水平,将两者水平相乘(TIMP-2 • IGFBP-7)以后除以 1 000,转化为国际通用单位 ng/(mL² • 10³);每日检测患者 sCr 水平和尿量,当达到 KDIGO 诊断标准时即诊断为 AKI。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件建立数据库进行统计分析。呈正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间的比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用多样本均数的方差分析,若差异有统计学意义再进行多重比较;不符合正态分布的计数资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;

计数资料以百分率或频数表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman 相关性分析;采用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)评价尿 TIMP-2·IGFBP-7 对 AKI 及 AKI 患者 RRT 的预测价值,以约登指数(约登指数=灵敏度+特异度-1)最大时尿 TIMP-2·IGFBP-7 的数值作为最佳临界值; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组间一般资料的比较 AKI 组、非 AKI 组、对照组年龄、性别、入院时 sCr 水平、体质量指数

(BMI)、入院尿 TIMP-2·IGFBP-7 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较,AKI 组、非 AKI 组乳酸脱氢酶(LDH)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞计数(WBC)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(Fib)水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);AKI 组与非 AKI 组上述指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。非 AKI 组 SOFA 评分、血浆输注量、红细胞(RBC)输注量均低于 AKI 组,发病至入 ICU 时间高于 AKI 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 3 组间一般资料、生化指标、病情评分、输血情况的比较

项目	AKI 组($n=45$)	非 AKI 组($n=76$)	对照组($n=24$)	$F/t/\chi^2$	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	56.70 $\pm$ 6.22	54.85 $\pm$ 5.58	56.20 $\pm$ 7.31	1.422	0.245
男/女(n/n)	25/20	42/34	15/9	0.415	0.813
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.25 $\pm$ 1.47	22.46 $\pm$ 1.55	22.31 $\pm$ 1.62	0.286	0.752
入院时 sCr 水平(μ mol/L)	92.44 $\pm$ 12.56	95.56 $\pm$ 13.41	89.52 $\pm$ 13.55	2.160	0.118
入院时 TIMP-2·IGFBP-7 [$M(P_{25}, P_{75})$,ng/(mL ² ·10 ³)]	0.21(0.12,0.37)	0.20(0.10,0.36)	0.23(0.13,0.38)	1.271	0.284
发病至入 ICU 时间($\bar{x}\pm s$,d)	4.56 $\pm$ 1.48	6.88 $\pm$ 1.96 [*]	—	6.860	<0.05
LDH($\bar{x}\pm s$,U/L)	525.21 $\pm$ 52.98	498.27 $\pm$ 66.77	252.46 $\pm$ 44.26 ^{*#}	187.940	<0.05
CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	15.12 $\pm$ 3.14	14.22 $\pm$ 3.25	6.78 $\pm$ 1.04 ^{*#}	70.010	<0.05
PCT($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	1.85 $\pm$ 0.43	1.91 $\pm$ 0.36	0.21 $\pm$ 0.09 ^{*#}	222.230	<0.05
WBC($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ /L)	13.55 $\pm$ 3.14	12.78 $\pm$ 2.69	5.26 $\pm$ 1.12 ^{*#}	87.37	<0.05
D-D($\bar{x}\pm s$,mg/L)	5.21 $\pm$ 2.84	4.59 $\pm$ 2.96	0.14 $\pm$ 0.04 ^{*#}	31.540	<0.05
Fib($\bar{x}\pm s$,g/L)	6.52 $\pm$ 2.62	6.06 $\pm$ 2.52	1.96 $\pm$ 0.84 ^{*#}	33.180	<0.05
SOFA 评分($\bar{x}\pm s$,分)	3.65 $\pm$ 0.94	2.71 $\pm$ 0.84 [*]	—	5.691	<0.05
APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$,分)	12.56 $\pm$ 3.69	13.34 $\pm$ 4.20	—	1.032	0.304
血浆输注($\bar{x}\pm s$,mL)	426.56 $\pm$ 35.76	395.46 $\pm$ 37.21 [*]	—	4.363	<0.05
RBC 输注($\bar{x}\pm s$,IU)	4.26 $\pm$ 1.15	3.72 $\pm$ 1.29 [*]	—	2.315	<0.05

注:与 AKI 组比较,^{*} $P<0.05$;与非 AKI 组比较,[#] $P<0.05$;—表示该项无数据。

2.2 不同时间点 TIMP-2·IGFBP-7 对 AKI 的预测价值 非 AKI 组入住 ICU 后 6、12、24、36 h 尿 TIMP-2·IGFBP-7 分别为 0.23(0.13,0.38)、0.22(0.12,0.36)、0.23(0.13,0.38)、0.24(0.13,0.39) ng/(mL²·10³),与入院时相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。AKI 患者入住 ICU 后各时间点 TIMP-2·IGFBP-7 均高于入院时($P<0.05$)。不同时间点尿 TIMP-2·IGFBP-7 ng/(mL²·10³)对 AKI 预测价值的 ROC 曲线分析见表 2、图 1。

2.3 不同时间点 TIMP-2·IGFBP-7 与 AKI 的相关性分析 入住 ICU 后 6、12、24、36 h 尿 TIMP-2·IGFBP-7 与 AKI 的发生呈正相关($r=0.206、0.383、$

$0.415、0.462$,均 $P<0.05$),随着时间点的推移, r 逐渐增大。

2.4 非 RRT 患者与 RRT 患者不同时间点尿 TIMP-2·IGFBP-7 的比较 45 例 AKI 患者中,8 例患者(17.78%)需进行 RRT 治疗。RRT 组患者入住 ICU 后 6、12、24、36 h 的尿 TIMP-2·IGFBP-7 均高于非 RRT 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 AKI 患者不同时间点尿 TIMP-2·IGFBP-7 对 RRT 的预测价值 AKI 患者不同时间点尿 TIMP-2·IGFBP-7 对 RRT 预测价值的 ROC 曲线分析见表 5、图 2。

表 2 不同时间点尿 TIMP-2·IGFBP-7 对 AKI 的预测价值

检测时间	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳临界值[ng/(mL ² ·10 ³)]	AUC(95%CI)
入住 ICU 后 6 h	64.40	69.70	0.415	0.740(0.651~0.829)
入住 ICU 后 12 h	68.90	81.50	0.485	0.788(0.699~0.876)
入住 ICU 后 24 h	80.00	71.10	0.591	0.795(0.713~0.878)
入住 ICU 后 36 h	84.40	80.30	0.825	0.877(0.818~0.936)

表 4 非 RRT 患者与 RRT 患者不同时间点尿 TIMP-2 · IGFBP-7 的比较 $[\bar{x} \pm s, \text{ng}/(\text{mL}^2 \cdot 10^3)]$

组别	n	入住 ICU 后 6 h	入住 ICU 后 12 h	入住 ICU 后 24 h	入住 ICU 后 36 h
非 RRT 组	37	0.436±0.146	0.472±0.162	0.597±0.157	0.787±0.166
RRT 组	8	0.595±0.189	0.866±0.174	0.992±0.186	1.240±0.198
t		-2.651	-6.161	-6.251	-6.770
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 5 AKI 患者不同时间点尿 TIMP-2 · IGFBP-7 对 RRT 的预测价值

检测项目	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳临界值 $[\text{ng}/(\text{mL}^2 \cdot 10^3)]$	AUC(95%CI)
入住 ICU 后 6 h	50.00	81.10	0.518	0.575(0.304~0.811)
入住 ICU 后 12 h	75.00	75.70	0.825	0.804(0.645~0.963)
入住 ICU 后 24 h	87.50	83.80	0.917	0.883(0.783~0.984)
入住 ICU 后 36 h	75.00	94.59	1.015	0.809(0.577~1.000)

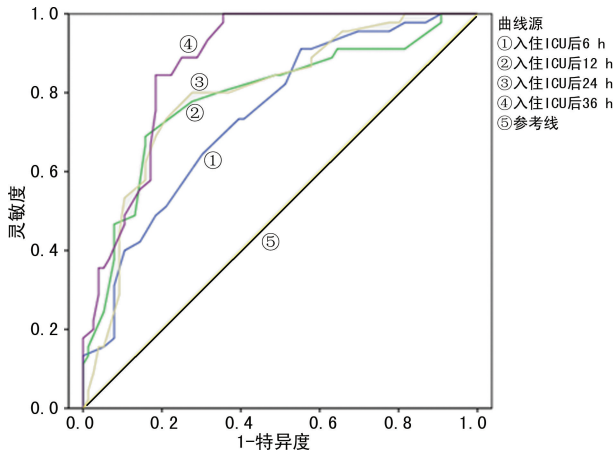


图 1 不同时间点尿 TIMP-2 · IGFBP-7 预测 AKI 的 ROC 曲线

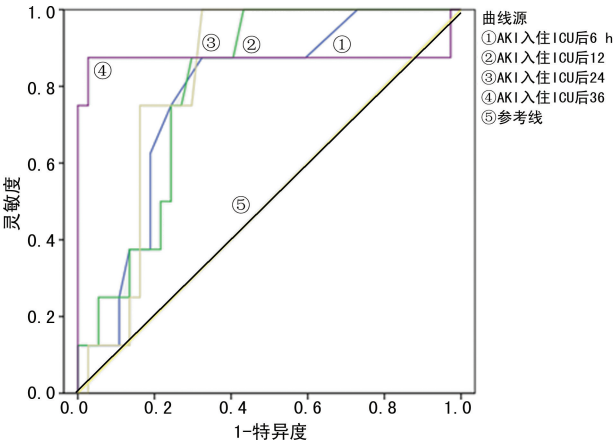


图 2 AKI 患者不同时间点尿 TIMP-2 · IGFBP-7 值预测 RRT 的 ROC 曲线

3 讨 论

引起 AKI 的因素很多,包括感染、药物、创伤、严重肝病、缺血等,病死率较高,以往研究表明,儿童脓毒血症患者中 AKI 的发生率为 29.89%^[6],且随着 AKI 严重程度的增加病死率明显增高^[7],脓毒血症是除心脏手术外引起获得性 AKI 的最主要因素。目前,sCr、尿量变化仍然是诊断 AKI 的金标准^[8],由于 sCr 水平变化的滞后性,尿量变化影响因素众多等原

因,导致 AKI 误诊、漏诊较为常见。根据国际肾脏病学会 AKI 中国区的多中心调查发现,住院患者中罹患 AKI 的高达 290 万,误诊、漏诊率高达 80%^[9]。金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP)表达于肾脏细胞,包括肾小球上皮细胞、肾小管间质细胞等,其中,TIMP-2 主要由远端小管上皮细胞分泌及表达。IGFBP-7 主要表达于近端小管细胞管腔刷状缘,被认为参与肾损伤的相关过程。AKI 大多可以逆转,早期诊断和治疗可以防止其发展为不可逆慢性肾衰竭,但 AKI 治疗时间窗较短,缺乏特异性的早期诊断指标,是目前 AKI 防治的重点和难点。

本研究选取了 121 例入住 ICU 脓毒血症患者,其中 45 例发生 AKI,76 例未发生 AKI,发生率 37.19%。AKI 组、非 AKI 组、对照组年龄、性别、入院时 sCr 水平、BMI、入院时 TIMP-2 · IGFBP-7 比较,差异均无统计学意义,说明各组间具有可比性。CRP、Fib 均为急性时相反应蛋白,在机体发生炎症、感染、心肌梗死及肿瘤等情况下,血浆水平显著升高^[10]。PCT、WBC 均为感染指标,其中 PCT 是反映脓毒血症早期诊断的敏感指标^[11]。LINS 等^[12]研究显示 SOFA 评分、APACHE-Ⅱ 评分、衰竭器官个数是重症 AKI 患者肾功能恢复的危险因素。本研究发现,AKI 组、非 AKI 组 LDH、CRP、PCT、WBC、D-D、Fib 水平均高于对照组。AKI 组 SOFA 评分、血浆输注量、RBC 输注量高于非 AKI 组,可能与 AKI,尤其是肾衰竭时,促红细胞生成素分泌相对降低有关。AKI 组发病至入 ICU 时间短于非 AKI 组,说明 AKI 患者疾病进展更加迅速。肖琴等^[13]研究了尿 TIMP-2 · IGFBP-7 对预测脓毒血症患儿 AKI 的价值,其非 AKI 组检测的是入住 ICU 前 6 d 的尿 TIMP-2、IGFBP-7 水平,与 AKI 组检测时间不统一,存在产生误差的可能。本研究比较了脓毒血症患者入住 ICU 后 6、12、24、36 h 的尿 TIMP-2 · IGFBP-7,发现入住 ICU 后非 AKI 组患者尿 TIMP-2 · IGFBP-7 与入院时差异无统计学意义,且各时间点间差异无统计学意

义;AKI 患者入住 ICU 后各时间点 TIMP-2·IGFBP-7 均高于入院时,提示在肾损伤时 TIMP-2·IGFBP-7 水平升高,反应较为灵敏。入住 ICU 后 6、12、24、36 h 尿 TIMP-2·IGFBP-7 用于 AKI 预测的 AUC 分别为 0.740、0.788、0.795、0.877,AUC 从入住 ICU 后逐渐升高,至 36 h 时面积达到峰值,具有较高的诊断价值。入住 ICU 后 6、12、24、36 h 尿 TIMP-2·IGFBP-7 与 AKI 发生均呈正相关,说明入住 ICU 后各时间点,随着尿 TIMP-2·IGFBP-7 的增加,AKI 发生的可能性增大。

RRT 用于终末期 AKI 或者合并相关并发症且有明确指征患者,可纠正水电解质平衡,稳定病情,治疗潜在疾病。以往的研究表明,脓毒血症 AKI 患者中有 5.7%需 RRT,非脓毒血症 AKI 患者有 7.8%需要进行 RRT^[14]。因此,对 AKI 患者进行是否需要 RRT 的预测,并及时采取治疗措施有重要意义。本研究 45 例 AKI 患者中 8 例行 RRT。RRT 组患者各时间点尿 TIMP-2·IGFBP-7 均高于非 RRT 组,说明 TIMP-2·IGFBP-7 可能与肾损伤的程度及肾功能恢复有关。AKI 患者入住 ICU 后 6、12、24、36 h 的尿 TIMP-2·IGFBP-7 用于 RRT 预测的 AUC 分别为 0.575、0.804、0.883、0.809,入住后 6 h 尿 TIMP-2·IGFBP-7 用于 RRT 预测的 AUC 偏小,临床意义不足。TIMP-2 和 IGFBP7 是细胞应激或损伤期间肾小管细胞表达的一种细胞周期阻滞蛋白,多种创伤致肾小管细胞损伤时,TIMP-2 和 IGFBP7 水平明显升高^[15]。AKI 患者中非 RRT 组、RRT 组患者早期肾小管损伤较小,TIMP-2·IGFBP7 差异不明显,导致预测灵敏度偏低,随着时间的推移,两者间肾小管损伤差异增大,TIMP-2·IGFBP7 差异扩大,用于预测的 AUC 增大。入住 ICU 后 24 h,尿 TIMP-2·IGFBP-7 用于 RRT 预测的 AUC 最大,预测价值最高。但本研究中 RRT 组患者例数偏少,导致 ROC 曲线折点明显,在今后研究中应继续收集相关数据,以期得出更科学的结论。本研究未考虑尿 TIMP-2·IGFBP-7 对脓毒血症 AKI 患者分期诊断的预测价值;入住 ICU 后 36 h 尿 TIMP-2·IGBP-7 对脓毒血症 AKI 患者预测价值最高,而未考虑后续时间点预测价值是否更优;亦未研究各时间点尿 TIMP-2·IGFBP-7 与死亡病例是否具有相关性,以上不足之处有待于后续研究中进一步完善。

本研究中的 AKI 组患者各时间点尿 TIMP-2·IGFBP-7 高于非 AKI 组和对照组,尿 TIMP-2·IGFBP-7 与 AKI 的发生呈正相关,尿 TIMP-2·IGFBP-7 越高,发生 AKI 的概率越大。尿 TIMP-2·IGFBP-7 是脓毒血症患者 AKI 发生和 AKI 患者行 RRT 的独立预测指标,具有较好的预测价值。

参考文献

[1] MOHRER D,LANGHAN M. Acute kidney injury in pe-

diatric patients: diagnosis and management in the emergency department[J]. *Pediatr Emerg Med Pract*,2017,14(5):1-24.

[2] FANG Y,DING X,ZHONG Y,et al. Acute kidney injury in a chinese hospitalized population[J]. *Blood Purif*,2010,30(2):120-126.

[3] 李湘玉,李瑛. 微小 RNA 早期诊断急性肾损伤的研究进展[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*,2020,29(2):160-163.

[4] 戴小妹,陈娇,陆春久,等. 尿 IGBP-7 对危重症患儿急性肾损伤的早期预测价值[J]. *临床儿科杂志*,2019,37(4):277-281.

[5] SAYDAM O,TURKMEN E,PORTAKAL O,et al. E-merging biomarker for predicting acute kidney injury after cardiac surgery: cystatin C[J]. *Turk J Med Sci*,2018,48(6):1096-1103.

[6] 袁祝康,方芳,刘成军,等. 尿可溶性髓样细胞触发受体 1 在脓毒血症相关性急性肾损伤中的早期诊断价值[J]. *中华儿科杂志*,2018,12(5):342-346.

[7] HOSTE E A,BAGSHAW S M,BELLOMO R,et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study[J]. *Intensive Care Med*,2015,41(8):1411-1423.

[8] KADDOURAH A,BASU R K,BAGSHAW S M,et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults[J]. *N Engl J Med*,2017,376(1):11-20.

[9] YANG L,XING G,WANG L,et al. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*,2015,386(10002):1465-1471.

[10] 李晓丹,柯冬香,王忆群,等. 血流变状态、血小板参数及急性时相反应蛋白在妊娠期糖尿病患者中的变化分析[J]. *中国妇幼保健杂志*,2019,12(15):3466-3469.

[11] 赵雅霞,代娜. 降钙素原和 C 反应蛋白与脓毒血症的相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*,2020,40(15):1882-1888.

[12] LINS R L,ELSEVIERS M M,GHEUENS E,et al. Re-evaluation and modification of the Stuivenberg Hospital Acute Renal Failure (SHARF) scoring system of the prognosis of acute renal failur: an independent multicentre prospective study[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2004,19(9):2282-2288.

[13] 肖琴,郑静,闫军. 尿液[TIMP-2]·[IGFBP-7]预测脓毒症患者急性肾损伤的可行性研究[J]. *重庆医学*,2018,47(4):482-485.

[14] MEHTA R L,PASCUAL M T,SOROKO S,et al. PICARD study group:diuretics,mortality,and nonrecovery of renal function in acute renal failure[J]. *JAMA*,2002,28(8):2547-2553.

[15] 陈沐林,杨陈,韩焕钦,等. 急性肾损伤生物标志物的研究现状及新进展[J]. *医学综述*,2019,25(9):1761-1765.

(收稿日期:2020-05-28 修回日期:2020-12-08)