

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白及白细胞介素-18在脓毒症所致急性肾损伤中的早期诊断价值

朱丽丽 师东武

030012 山西太原, 山西省人民医院重症医学科

通讯作者: 师东武, Email: shidw1@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.010

【摘要】 目的 评价血中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)及白细胞介素-18(IL-18)在脓毒症所致急性肾损伤(AKI)中的早期诊断价值。方法 采用前瞻性病例对照研究方法,选择2014年4月至2015年4月入住山西省人民医院重症加强治疗病房(ICU)的56例无基础肾脏疾病的脓毒症患者,入ICU后记录血乳酸和急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分;连续监测48 h,测定每小时尿量及血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、NGAL、IL-18及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。根据改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)标准诊断AKI,将患者分为AKI组和非AKI组,比较不同时间点两组患者上述指标的变化趋势;利用受试者工作特征曲线(ROC)评价NGAL、IL-18、SCr对ICU脓毒症患者AKI的早期诊断价值。结果 与非AKI组相比,脓毒症致AKI组患者入ICU后随时间延长,反映AKI的传统指标尿量逐渐减少,BUN和SCr逐渐升高,12 h两组间BUN和SCr出现了统计学差异[BUN(mmol/L): 11.8 ± 3.5 比 8.2 ± 3.5 , SCr(μ mol/L): 88.6 ± 11.3 比 74.0 ± 11.0 , 均 $P < 0.01$];但反映AKI的新型指标NGAL、IL-18在6 h即出现了统计学差异[NGAL(μ g/L): 426.7 ± 90.7 比 382.3 ± 67.9 , IL-18(ng/L): 75.7 ± 9.3 比 70.9 ± 7.3 , 均 $P < 0.05$],说明脓毒症致AKI患者血NGAL、IL-18较BUN、SCr升高至少提前6 h。脓毒症致AKI患者6 h NGAL、IL-18的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.821 [95%可信区间(95%CI)=0.713~0.931]和0.719(95%CI=0.584~0.853),均优于6 h SCr(AUC=0.677, 95%CI=0.528~0.825)。NGAL截断值(cut-off值)为363.58 μ g/L时,其敏感度和特异度分别为88.0%和86.7%。结论 NGAL、IL-18在早期预测脓毒症患者发生AKI方面均优于SCr,以NGAL最敏感,因此NGAL可以作为诊断脓毒症患者发生AKI的早期生物标志物。

【关键词】 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 白细胞介素-18; 脓毒症; 急性肾损伤; 血肌酐; 尿量; 生物标志物

基金项目: 山西省卫生厅科研计划项目(201301030)

Early diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 in patients with sepsis-induced acute kidney injury

Zhu Lili, Shi Dongwu

Department of Critical Care Medicine, Shanxi People's Hospital, Taiyuan 030012, Shanxi, China

Corresponding author: Shi Dongwu, Email: shidw1@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the early diagnosis value of blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and interleukin-18 (IL-18) in patients with sepsis-induced acute kidney injury (AKI). **Methods** A prospective case controlled study was conducted. Fifty-six patients with sepsis but without renal disease admitted to intensive care unit (ICU) of Shanxi People's Hospital from April 2014 to April 2015 were enrolled. Blood lactic acid and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score at ICU admission were recorded. The urine output, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), NGAL, IL-18 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were continuously monitored for 48 hours. The patients were divided into AKI group and non-AKI group according to the diagnostic criteria of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). The changes trend in above parameters between the two groups at different time points were compared. The early diagnostic value of NGAL, IL-18, and SCr for sepsis-induced AKI was evaluated by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** Compared with non-AKI group, with the time prolongation after ICU admission, the traditional parameters reflecting AKI urine output in sepsis-induced AKI group was decreased gradually, BUN and SCr were gradually increased, and a statistically significant difference was found at 12 hours between the two groups [BUN (mmol/L): 11.8 ± 3.5 vs. 8.2 ± 3.5 , SCr (μ mol/L):

88.6 ± 11.3 vs. 74.0 ± 11.0, both $P < 0.01$]; but the new indicators NGAL and IL-18 reflecting AKI had a statistically significant difference at 6 hours [NGAL ($\mu\text{g/L}$): 426.7 ± 90.7 vs. 382.3 ± 67.9, IL-18 (ng/L): 75.7 ± 9.3 vs. 70.9 ± 7.3, both $P < 0.05$]. It was shown that in AKI group, NGAL and IL-18 compared with BUN and SCr increased at least 6 hours ahead of schedule. The area under ROC curve (AUC) of 6-hour NGAL and IL-18 in patients with sepsis-induced AKI were 0.821 [95% confidence interval (95%CI) = 0.713–0.931] and 0.719 (95%CI = 0.584–0.853) respectively, superior to SCr (AUC = 0.677, 95%CI = 0.528–0.825). The cutoff value of NGAL was 363.58 $\mu\text{g/L}$, and the sensitivity and specificity were 88.0% and 86.7% respectively. **Conclusions** NGAL and IL-18 in the early prediction of sepsis patients with AKI are better than SCr, and NGAL was most sensitive. Therefore, NGAL can be used as an early biomarker for the diagnosis of AKI in patients with sepsis.

【Key words】 Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Interleukin-18; Sepsis; Acute kidney injury; Serum creatinine; Urine output; Biological marker

Fund program: Scientific Research Project of Shanxi Provincial Health Department of China (201301030)

在重症加强治疗病房(ICU),急性肾损伤(AKI)的发病率及病死率均很高,全身感染所致的AKI往往病情更重,严重感染患者并发急性肾衰竭(ARF)的病死率高达50%^[1-3]。本研究通过分析中性粒细胞膜脂酶相关脂质运载蛋白(NGAL)及白细胞介素-18(IL-18)在脓毒症患者出现AKI前后的变化,并与AKI传统指标进行比较,探讨NGAL、IL-18对脓毒症所致AKI的早期诊断价值,从而降低病死率,为临床提供实践依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性病例对照研究方法,选择2014年4月至2015年4月山西省人民医院ICU收治的脓毒症患者,均符合2012年国际脓毒症会议的诊断标准^[4]。排除标准:①有慢性肾功能障碍;②已发生AKI;③入院后24h内死亡;④因各种原因放弃治疗者。符合以上任意一项条件均不入选。共纳入56例患者,其中男性29例,女性27;年龄21~89岁,平均(66.2 ± 14.3)岁;采用改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)的AKI诊断标准^[5],跟踪病例是否出现AKI,分成AKI组(26例)与非AKI组(30例)。所有患者的治疗方案均按照2012年指南推荐意见进行。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,所有治疗均获得患者或家属的知情同意。

1.3 数据收集:选取患者入ICU 0、6、12、24、48 h共5个时间点,记录每小时尿量,检测各时间点血NGAL、IL-18、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、尿素氮(BUN)和血肌酐(SCr),并进行统计。

1.3.1 基础数据:性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分及血乳酸等。

1.3.2 血NGAL、IL-18、TNF- α 及肾功能检测:于

不同时间点抽取静脉血5 mL,室温下静置20 min,离心取血清保存于-80℃冰箱备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血NGAL和IL-18水平,按试剂盒(美国R&D公司)说明书操作;肾功能检测采用常规方法进行。

1.4 统计学方法:使用SPSS 19.0软件处理数据。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,不同时间点测量值采用重复测量方差分析法进行检验;计数资料采用 χ^2 检验;绘制受试者工作特征曲线(ROC),评估NGAL、IL-18、SCr对脓毒症所致AKI的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料(表1):56例脓毒症患者中,26例出现AKI,发生率46.4%。AKI与非AKI两组患者性别、年龄、APACHE II评分及血乳酸比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明两组资料均衡,具有可比性。跟踪随访28 d,AKI组28 d病死率为46.2%(12/26),明显高于非AKI组13.3%(4/30),差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表1 是否发生AKI两组脓毒症患者一般情况比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	血乳酸 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性			
AKI组	26	12	14	67.4 ± 9.0	26.31 ± 5.01	3.56 ± 1.26
非AKI组	30	17	13	65.0 ± 9.8	24.17 ± 5.01	3.09 ± 1.15

注:AKI为急性肾损伤,APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分系统II

2.2 两组反映AKI的传统指标比较(表2):随入ICU时间延长,两组脓毒症患者每小时尿量逐渐减少,以AKI组减少更为显著,24 h起差异有统计学意义(均 $P < 0.01$);AKI组BUN和SCr随时间延长

逐渐升高, 12 h起显著高于非 AKI 组(均 $P < 0.01$)。

2.3 两组反映 AKI 的新型指标比较(表 3): 入 ICU 0 h 两组血 NGAL、IL-18、TNF- α 水平差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。随时间延长 AKI 组患者 NGAL、IL-18 水平逐渐升高, 而非 AKI 组患者 NGAL、IL-18 水平变化不明显, 6 h 起 AKI 组患者 NGAL、IL-18 水平明显高于非 AKI 组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 较 SCr、BUN 升高出现统计学意义提前 6 h。AKI 组患者入 ICU 后 TNF- α 呈持

续上升趋势, 且明显高于非 AKI 组, 12 h 起差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.4 各项生物标志物诊断脓毒症致 AKI 的 ROC 曲线分析(图 1; 表 4): ROC 曲线分析结果显示, 6 h NGAL 的 ROC 曲线下面积(AUC)最大, 为 0.821 [95% 可信区间(95%CI)=0.713 ~ 0.931], 其次是 6 h IL-18 (AUC=0.719), 二者均较 6 h SCr 高(AUC=0.677)。提示 6 h NGAL 对脓毒症所致 AKI 的诊断价值最高, 当截断值(cut-off 值)为 363.58 $\mu\text{g/L}$ 时,

敏感度和特异度分别为 88.0% 和 86.7%。

3 讨论

脓毒症是 ICU 最常见的危重症, 内毒素和大量炎性因子的释放引起机体产生不可控制的“瀑布样”级联反应, 而在此过程中肾脏往往是最先累及的器官之一^[6-8]。大量研究表明, 脓毒症所致 AKI 的发生是预测患者死亡的独立危险因素^[9]。尽管对脓毒症所致 AKI 的研究与治疗在不断进展, 然而其病死率仍居高不下, 其重要原因是缺乏对脓症患者早期诊断 AKI 敏感的、特异的生物标志物^[10-12], 以致延误最佳治疗时机, 使病情进展成为不可逆性损伤。

研究表明, AKI 的早期生物标志物主要为 NGAL、IL-18 等^[13-14]。NGAL 是 1993 年在人中性粒细胞中被发现的^[15-16], 正常生理状态下 NGAL 以极低水平在肾脏、肝脏、胃和结肠等组织中表达; 当发生炎症或上皮细胞受到损伤性刺激时, NGAL 才被诱导而高表达^[17]。Mårtensson 等^[18]研究发现, 血 NGAL 水平在伴或不伴有 AKI 的全身炎症反应综合征(SIRS)、严重脓毒症及脓毒性休克患者中都有所升高, 可能因为它是由活化的中性粒细胞释放的。本研究结果与该研究结论一致, 证实了脓症患者入 ICU 时, AKI 组与非 AKI 组 NGAL 差异无统计学意义, 而从入 ICU 6 h 开始, AKI 组患者 NGAL 即明显高于非 AKI 组, 并出现了统计学

表 2 是否发生 AKI 两组脓症患者入 ICU 不同时间点反映 AKI 的传统指标比较($\bar{x} \pm s$)

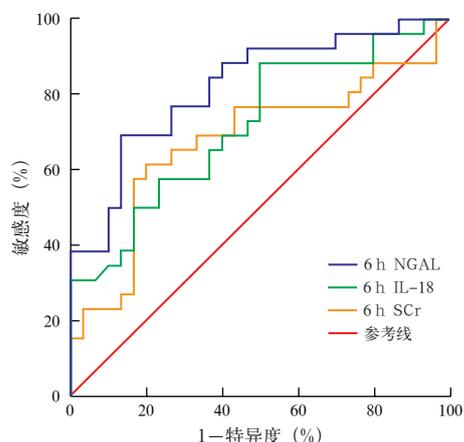
组别	例数(例)	每小时尿量(mL)				
		0 h	6 h	12 h	24 h	48 h
AKI 组	26	74.7 ± 15.2	65.8 ± 15.5	60.0 ± 13.9	55.7 ± 13.1	9.5 ± 8.8
非 AKI 组	30	73.3 ± 15.8	70.3 ± 15.0	64.7 ± 16.8	72.8 ± 12.2 ^a	73.7 ± 13.5 ^a
组别	例数(例)	BUN (mmol/L)				
		0 h	6 h	12 h	24 h	48 h
AKI 组	26	9.8 ± 5.2	10.5 ± 3.5	11.8 ± 3.5	16.2 ± 5.9	25.8 ± 9.8
非 AKI 组	30	8.5 ± 4.2	8.6 ± 3.7	8.2 ± 3.5 ^a	8.5 ± 3.9 ^a	8.3 ± 3.5 ^a
组别	例数(例)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)				
		0 h	6 h	12 h	24 h	48 h
AKI 组	26	72.3 ± 15.2	78.8 ± 12.2	88.6 ± 11.3	171.3 ± 79.8	314.0 ± 152.8
非 AKI 组	30	72.9 ± 13.3	72.9 ± 11.8	74.0 ± 11.0 ^a	72.8 ± 13.4 ^a	73.6 ± 15.1 ^a

注: AKI 为急性肾损伤, ICU 为重症加强治疗病房, BUN 为尿素氮, SCr 为血肌酐; 与 AKI 组比较, ^a $P < 0.01$

表 3 是否发生 AKI 两组脓症患者入 ICU 不同时间点反映 AKI 的新型指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	NGAL ($\mu\text{g/L}$)				
		0 h	6 h	12 h	24 h	48 h
AKI 组	26	401.6 ± 83.1	426.7 ± 90.7	449.7 ± 87.3	482.1 ± 90.3	559.9 ± 124.9
非 AKI 组	30	388.3 ± 77.9	382.3 ± 67.9 ^a	383.4 ± 67.8 ^a	385.7 ± 70.0 ^b	384.7 ± 64.2 ^b
组别	例数(例)	IL-18 (ng/L)				
		0 h	6 h	12 h	24 h	48 h
AKI 组	26	68.7 ± 10.3	75.7 ± 9.3	76.5 ± 9.3	81.7 ± 9.2	93.3 ± 11.3
非 AKI 组	30	71.1 ± 8.0	70.9 ± 7.3 ^a	71.1 ± 7.1 ^a	71.6 ± 7.9 ^b	73.4 ± 7.1 ^b
组别	例数(例)	TNF- α (ng/L)				
		0 h	6 h	12 h	24 h	48 h
AKI 组	26	263.5 ± 31.7	272.3 ± 24.3	276.6 ± 23.7	285.6 ± 31.9	301.9 ± 43.4
非 AKI 组	30	267.0 ± 29.5	263.6 ± 27.6	261.7 ± 28.1 ^a	263.3 ± 27.9 ^b	266.2 ± 29.1 ^b

注: AKI 为急性肾损伤, ICU 为重症加强治疗病房, NGAL 为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白, IL-18 为白细胞介素-18, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ; 与 AKI 组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$



注: AKI 为急性肾损伤, ROC 为受试者工作特征曲线, NGAL 为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白, IL-18 为白细胞介素-18, SCr 为血肌酐

图 1 各项反映 AKI 的生物标志物诊断脓毒症致 AKI 的 ROC 曲线

表 4 各项反映 AKI 的生物标志物对脓毒症致 AKI 的诊断效能

指标	AUC	95%CI	截断值	敏感度(%)	特异度(%)
6 h NGAL	0.821	0.713 ~ 0.931	363.58	88.0	86.7
6 h IL-18	0.719	0.584 ~ 0.853	75.4	70.0	50.0
6 h SCr	0.677	0.528 ~ 0.825	86.7	61.0	80.0

注: AKI 为急性肾损伤, NGAL 为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白, IL-18 为白细胞介素-18, SCr 为血肌酐, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间

意义;而此时两组尿量、BUN、SCr 等传统指标仍无明显差异;在入 ICU 12 h 后 AKI 组患者尿量、BUN 及 SCr 与非 AKI 组比较才表现出统计学意义。提示对于脓毒症患者, NGAL 比尿量、BUN 及 SCr 可提前至少 6 h 诊断 AKI 的发生。分析原因可能为: 发生脓毒症时, 大量炎性因子刺激中性粒细胞释放 NGAL 导致其升高, 而当早期肾脏灌注量减少或发生肾缺血/再灌注(I/R)损伤时, NGAL 表达明显升高;而传统指标尿量、BUN 及 SCr 受到年龄、临床治疗等因素的影响, 其变化往往滞后, 有研究显示 SCr 在肾功能下降 50% 以后才发生改变^[19]。IL-18 是一种促炎因子, 当肾脏灌注下降或受到 I/R 损伤时大量释放入血, 可用于早期 AKI 的检测^[20]。Ling 等^[21]研究证实, 在急危重症、肾脏移植及心脏手术后的 AKI 患者中, IL-18 均升高, 且比 SCr 升高提早 24~48 h。本研究将人群锁定在脓毒症患者, 同样发现, AKI 组患者在入 ICU 6~48 h, IL-18 较非 AKI 组升高, 差异有统计学意义。

在脓毒症的病理过程中, 炎性介质释放是

触发、增强和放大脓毒症病理改变的核心之一。TNF- α 是脓毒症发生炎症级联反应的最初启动者。而 NGAL 由中性粒细胞释放, IL-18 为促炎因子, 脓毒症本身均可导致两者升高。有研究证实, 不同剂量 TNF- α 作用于细胞后 NGAL 表达显著增加, TNF- α 为 200 g/L 时 NGAL 表达较强, 可见 TNF- α 大量产生是 NGAL 表达明显增加的直接原因之一^[22]。本研究观察到, 在脓毒症患者 AKI 组 NGAL、TNF- α 均随时间进展呈递增趋势, 与非 AKI 组比较, NGAL 在入 ICU 6 h 出现统计学差异, 而 TNF- α 在入 ICU 12 h 出现统计学差异。究其原因可能与促炎和抗炎反应相持及交替制衡有关。由于本研究观察时间短、样本量有限, 检测结果并不能完全反映 NGAL、IL-18、TNF- α 在脓毒症 AKI 发生中的作用机制, 有待于今后在各种炎性因子对脓毒症患者 AKI 早期生物标志物的影响及作用机制等方面继续探索。

基于脓毒症患者 AKI 组与非 AKI 组 NGAL、IL-18 在入 ICU 6 h 开始升高, 差异出现统计学意义, 而此时尿量、BUN 及 SCr 无明显差异, 我们利用 ROC 曲线对入 ICU 6 h 的 NGAL、IL-18、SCr 进一步分析发现, NGAL 的 AUC 最大, 为 0.821, 当 cut-off 值为 363.58 μ g/L 时, 敏感度和特异度分别为 88.0% 和 86.7%; 其次是 IL-18, AUC 为 0.719, 二者均较 SCr 高。因此, 脓毒症患者血 NGAL、IL-18 对 AKI 的诊断价值均优于 SCr。

综上所述, ICU 脓毒症患者极易合并 AKI, 血 NGAL、IL-18 均能预测脓毒症所致 AKI 的发生, 且均优于尿量、BUN、SCr 等传统指标, 其中血 NGAL 的敏感度及特异度最高, 能够在脓毒症早期发现 AKI 患者, 为诊断及治疗赢得宝贵时间。

参考文献

- [1] Lentini P, de Cal M, Clementi A, et al. Sepsis and AKI in ICU patients: the role of plasma biomarkers [J]. Crit Care Res Pract, 2012, 2012: 856401. DOI: 10.1155/2012/856401.
- [2] Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: program to improve care in acute renal disease [J]. Intensive Care Med, 2011, 37 (2): 241-248. DOI: 10.1007/s00134-010-2089-9.
- [3] Bagshaw SM, 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. DOI: 10.2215/CJN.03681106.
- [4] Dellinger RP, Levy MM, 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. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8.
- [5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute

- Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. *Kidney inter*, 2012, 2 (Suppl 1): 1-138. DOI: 10.1038/kisup.2012.1.
- [6] Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22 (6): 999-1006. DOI: 10.1681/ASN.2010050484.
- [7] 李家瑞. 重症监护病房的急性肾损伤 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (3): 238-240. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.03.023.
- Li JR. Acute kidney injury in intensive care unit [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2014, 21 (3): 238-240. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.03.023.
- [8] 方艺, 丁小强, 钟一红, 等. 住院患者急性肾损伤的发病情况调查 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2007, 23 (7): 417-421. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2007.07.003.
- Fang Y, Ding XQ, Zhong YH, et al. Survey of acute kidney injury in hospitalized patients [J]. *Chin J Nephrol*, 2007, 23 (7): 417-421. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2007.07.003.
- [9] Daher EF, Marques CN, Lima RS, et al. Acute kidney injury in an infectious disease intensive care unit—an assessment of prognostic factors [J]. *Swiss Med Wkly*, 2008, 138 (9-10): 128-133. DOI: 2008/09/smw-12062.
- [10] Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2011, 23 (2): 194-200. DOI: 10.1097/MOP.0b013e328343f4dd.
- [11] 赵娜, 田焕焕, 李志, 等. 脓毒症并发急性肾损伤的危险因素分析与早期诊断 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (9): 542-545. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.09.009.
- Zhao N, Tian HH, Li Z, et al. Risk factors and early diagnosis of acute kidney injury in patients with sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2013, 25 (9): 542-545. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.09.009.
- [12] 李立斌, 严静. 急性肾损伤的早期诊治: 路在何方? [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (4): 209-211. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.04.001.
- Li LB, Yan J. Early diagnosis and treatment of acute renal injury: where is the way of solution? [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (4): 209-211. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.04.001.
- [13] Lee YJ, Hu YY, Lin YS, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute canine kidney injury [J]. *BMC Vet Res*, 2012, 8: 248. DOI: 10.1186/1746-6148-8-248.
- [14] Mommsen P, Frink M, Pape HC, et al. Elevated systemic IL-18 and neutrophin levels are associated with posttraumatic complications among patients with multiple injuries: a prospective cohort study [J]. *Injury*, 2009, 40 (5): 528-534. DOI: 10.1016/j.injury.2008.08.007.
- [15] Basnakian AG. Netrin-1: a potential universal biomarker for acute kidney injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 294 (4): F729-730. DOI: 10.1152/ajprenal.00085.2008.
- [16] Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268 (14): 10425-10432.
- [17] Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14 (10): 2534-2543. DOI: 10.1097/01.ASN.0000088027.54400.C6.
- [18] Mårtensson J, Bell M, Oldner A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36 (8): 1333-1340. DOI: 10.1007/s00134-010-1887-4.
- [19] Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery [J]. *Lancet*, 2005, 365 (9466): 1231-1238. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)74811-X.
- [20] Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, et al. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16 (10): 3046-3052. DOI: 10.1681/ASN.2005030236.
- [21] Ling W, Zhaohui N, Ben H, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography [J]. *Nephron Clin Pract*, 2008, 108 (3): c176-181. DOI: 10.1159/000117814.
- [22] 杨硕, 崔丽艳, 张捷. TNF- α 对缺氧复氧损伤的肾小管上皮 HK-2 细胞 NGAL 表达的影响 [J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11 (25): 6062-6064.
- Yang S, Cui LY, Zhang J. Effects of TNF- α on expression of NGAL in HK-2 cells after ischemia reperfusion injury [J]. *Chin J Misdiagn*, 2011, 11 (25): 6062-6064.

(收稿日期: 2016-01-25)

(本文编辑: 孙茜, 李银平)

• 科研新闻速递 •

全球脓毒症发生率及病死率的估计

脓毒症给全球的医疗卫生带来了巨大的负担, 是一项严峻的挑战, 目前迫切需要有关全球脓毒症发生率和病死率的整体资料。近来有学者对 15 个国际数据库进行了检索, 试图筛选出有关成人脓毒症发生率及病死率的群体研究, 并进行荟萃分析。结果显示: 研究人员共检索出 1979 年至 2015 年发表的 1 553 个相关研究报告, 其中有 45 个符合纳入标准。研究人员对其中 27 个来自发达国家的进行了荟萃分析, 脓毒症发生率为 288/10 万·年 [95% 可信区间 (95%CI) = 215 ~ 386]; 近 10 年间脓毒症发生率为 437/10 万·年 (95%CI = 334 ~ 571)、病死率为 17%; 严重脓毒症发生率为 270/10 万·年 (95%CI = 176 ~ 412), 病死率为 26%。目前尚无低收入国家的相关数据, 这也限制了研究人员对全球脓毒症发生率和病死率的估计, 但根据发达国家的估计, 全球每年大约有 3 150 万例脓毒症和 1 940 万例严重脓症患者, 并可能导致 530 万例患者死亡。研究人员据此得出结论: 目前有关脓毒症的流行病学研究数据较少, 尤其在低收入国家更为稀少, 尽早进行全球性的脓毒症流行病学调查十分必要。

罗红敏, 编译自《Am J Respir Crit Care Med》, 2016, 193 (3): 259-272