

急性肾损伤危重患者肾功能恢复的危险因素研究

董行东 杜旭东

【摘要】目的 预测发生急性肾损伤(AKI)危重患者肾功能恢复的危险因素。**方法** 收集 67 例诊断为 AKI 且符合纳入标准的危重患者资料。随访 28d 后根据患者肾功能恢复情况分为肾功能恢复组和未恢复组,分析和比较两组入院时的实验室参数及预后相关指标。由急性生理与慢性健康状况评分 II(APACHE II)和序贯器官衰竭评估(SOFA)评分衡量病情严重程度,采用单因素及多因素回归分析肾功能恢复的危险因素,并采用 ROC 曲线评估不同危险因素在预测肾功能恢复中的效能。**结果** 最终肾功能恢复 35 例,未恢复 32 例,肾功能未恢复组的 APACHE II、SOFA 评分、脓毒症及 AKI 为 III 期的比例均显著高于肾功能恢复组(均 $P < 0.05$);乳酸、肌酐、尿素氮、可溶性血栓调节蛋白(sTM)和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)均显著高于肾功能恢复组(均 $P < 0.05$);使用血管活性药物和机械通气的比例均显著高于肾功能恢复组(均 $P < 0.05$)。随访 28d 后,EICU 停留时间肾功能未恢复组显著长于肾功能恢复组($P = 0.032$)。多因素分析结果显示,APACHE II($OR = 1.041, 95\%CI: 1.011 \sim 1.109, P = 0.007$),SOFA 评分($OR = 1.057, 95\%CI: 1.019 \sim 1.097, P = 0.003$),AKI III 期($OR = 1.078, 95\%CI: 1.023 \sim 1.136, P = 0.005$),NGAL($OR = 1.627, 95\%CI: 1.009 \sim 2.626, P = 0.046$),sTM($OR = 1.063, 95\%CI: 1.021 \sim 1.106, P = 0.003$)为影响肾功能恢复的相关危险因素。ROC 曲线分析结果显示 NGAL、sTM 的 AUC 分别为 0.843 和 0.868,均显著高于 APACHE II、SOFA 评分、AKI III 期的 AUC(均 $P < 0.01$)。**结论** APACHE II、SOFA 评分、AKI III 期、NGAL、sTM 均可以作为发生 AKI 的危重患者肾功能恢复的危险因素,其中 NGAL、sTM 具有较高预测价值。

【关键词】 急性肾损伤 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 可溶性血栓调节蛋白

Risk factors for impacting renal function recovery in critically ill patients with acute kidney injury DONG Xingdong, DU Xudong.
Department of Emergency, People's Hospital of Fenghua District, Ningbo 315500, China

【Abstract】Objective To investigate the risk factors for impacting renal function recovery in critically ill patients with acute kidney injury (AKI). **Methods** Sixty seven critically ill AKI patients were enrolled in the study. Patients were followed up 28 days, then divided into recovery group and unrecovered group according to the renal function. The laboratory parameters and prognosis related indexes were compared between two groups. Severity was measured by the Acute Physiology and Chronic Health Status Score II (APACHE II) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores. Univariate and multivariate regression analyses were used to assess risk factors for impacting renal function recovery. ROC curves were used to assess the value of different factors in predicting renal function recovery. **Results** There were 35 patients in the renal function recovery group and 32 patients in the unrecovered group. The APACHE II score, SOFA score, sepsis, and AKI phase III ratio were significantly higher in the unrecovery group than those in recovery group ($P < 0.05$). The laboratory results, lactic acid, creatinine, urea nitrogen, sTM and NGAL in unrecovery group were significantly higher than those in recovery group ($P < 0.05$). The proportion of vasoactive drugs and mechanical ventilation in the unrecovery group was significantly higher than that in the recovery group ($P < 0.05$). After 28 days of follow-up, the total EICU retention time was significantly longer in the unrecovery group (12.25 ± 3.54 vs. $10.35 \pm 3.55, P = 0.032$). Multivariate analysis showed that APACHE II ($OR = 1.041, 95\%CI: 1.011 \sim 1.109, P = 0.007$), SOFA ($OR = 1.057, 95\%CI: 1.019 \sim 1.097, P = 0.003$), AKI III ($OR = 1.078, 95\%CI: 1.023 \sim 1.136, P = 0.005$), NGAL ($OR = 1.627, 95\%CI: 1.009 \sim 2.626, P = 0.046$) sTM ($OR = 1.063, 95\%CI: 1.021 \sim 1.106, P = 0.003$) were risk factor affecting renal function recovery. The ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of NGAL and sTM were 0.843 and 0.868, respectively, which were significantly higher than AUC of APACHE II, SOFA score, and AKI phase III ($P < 0.01$). **Conclusion** APACHE II, SOFA score, AKI stage III, NGAL, sTM are the risk factors for im-

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.8.2018-3035

作者单位: 315500 宁波市奉化区人民医院急诊科

通信作者: 董行东, E-mail: jiangsx1976@163.com

predicting renal function recovery in critically ill patients with AKI, and NGAL and sTM have higher predictive value.

【Key words】 Acute renal injury Neutrophil gelatinase-related lipid carrier protein Soluble thrombomodulin

急性肾损伤(AKI)是急危重患者的严重并发症之一,与患者的病程延长、死亡率增加密切相关^[1-2]。因此,需要早期发现存在 AKI 高风险的患者,避免肾毒性加重。危重患者并发 AKI 的病理生理学机制复杂,包括肾内血流动力学变化、内皮功能障碍、肾实质中炎症细胞浸润、肾小球内血栓形成以及坏死细胞或碎片阻塞肾小管等^[3-4]。由于 AKI 的异质性,目前临床上常用的评价指标如尿量和肌酐的灵敏度和特异度不足,多种新型标志物已经被证实可以在血肌酐升高之前发生改变,如可溶性血栓调节蛋白(sTM)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)等^[5-6]。近年来研究发现 NGAL 是早期炎症损伤的标志物,并且在 AKI 进展的患者中显著增加^[7]。而血栓调节蛋白(TM)是由内皮细胞表达于细胞膜外表面的一种凝血酶结合蛋白,与凝血酶结合后释放 sTM,因此 sTM 水平升高是严重内皮细胞损伤的有效生物标志物^[8-9]。本研究目的是预测危重患者发生 AKI 后肾功能恢复的危险因素。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2016 年 10 月至 2018 年 10 月本院急诊收治并诊断为 AKI 的危重患者 113 例。纳入标准:(1)门急诊符合收治 EICU 指征的患者;(2)患者年龄 ≥ 18 岁;(3)入院后 48h 内诊断为 AKI;(4)临床及实验室检查资料完整。排除标准:(1)入院时伴有终末期肾病;(2)既往行肾切除术、肾移植以及入院前已经使用透析治疗的患者;(3)由于死亡或自动出院导致住院时间 < 48 h。危重患者是指符合收治 EICU 指征的患者,包括:(1)急性、可逆、已危及生命的器官或系统功能衰竭;(2)存在高危因素,有潜在生命危险,经严密监护和有效治疗可能减少死亡风险;(3)在慢性器官或系统功能不全基础上,出现急性加重且危及生命。113 例患者中年龄 < 18 岁 6 例,既往行肾切除术 1 例,终末期肾病 5 例,入院前接受过肾脏替代治疗(RRT)5 例,拒绝签署知情同意书 11 例,住院时间 < 48 h 18 例,最终纳入 67 例患者,男 42 例(62.7%),女 25 例(37.3%),平均年龄 (62.79 ± 4.41) 岁。

1.2 方法 收集患者入院时一般资料,包括:年龄、性别、BMI、入院诊断、合并症、急性生理学和慢性健康评估(APACHE) II 分、器官衰竭评估(SOFA)评分、血肌酐水平以及有无使用肾毒性药物等。患者收治 EICU

后 6h 内抽取肘静脉血 5ml,3000r/min 离心 5min,使用酶联免疫吸附法(ELISA)测定 NGAL 和 sTM 值。并随访观察 28d,记录患者的肾功能恢复情况以及有无行 RRT 等预后指标。

AKI 的诊断标准由改善全球肾脏疾病预后(KDIGO)分类的肌酐标准定义^[10]:48h 血肌酐绝对值增加 $\geq 26.4 \mu\text{mol/L}$ (0.3mg/dl)或增加至基线值的 1.5 倍以上,或尿量降至 $0.5 \text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 至少 6h。将入院前 3 个月或入院时血肌酐浓度的最低值作为血肌酐基线值。肾功能完全恢复是指血肌酐较基础值升高 $\leq 44 \mu\text{mol/L}$ (0.5mg/dl),肾功能部分恢复是指血肌酐较基础值升高 $\geq 44 \mu\text{mol/L}$ (0.5mg/dl),且无需 CRRT 治疗^[11]。肾功能未恢复是指出院时血肌酐 ≥ 1.5 倍的基线值,或仍需肾脏替代治疗。将肾功能完全恢复和部分恢复定义为肾功能恢复组,其余为肾功能未恢复组。见表 1。

表 1 AKI 的 KDIGO 分期

分期	血肌酐	尿量
1 期	与基线比升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ (0.3mg/dl),升高 1.5~1.9 倍	$< 0.5 \text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 时间 6~12h
2 期	与基线比升高 2~2.9 倍	$< 0.5 \text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 时间 ≥ 12 h
3 期	升高 $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$ (4mg/dl),或需启动肾脏替代治疗	$< 0.3 \text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 时间 ≥ 24 h或无尿 ≥ 12 h

1.3 观察指标 记录患者肾功能转归情况、28d 病死率、EICU 住院时间等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 23.0 统计软件。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。使用单因素和多因素分析评估影响 AKI 患者肾功能恢复的相关危险因素,将单因素分析中有统计学差异的参数纳入到多因素 logistic 回归分析中来评估。绘制 ROC 曲线评估危险因素判断肾功能恢复的效能,使用对数秩检验评估组间的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾功能恢复与未恢复组临床资料的比较 最终肾功能恢复组 35 例,未恢复组 32 例,两组患者年龄、性别、入院类型方面均无统计学差异(均 $P > 0.05$)。肾功能未恢复组脓毒症的比例明显高于肾功能恢复组($P = 0.011$)。入院评分上,肾功能未恢复组的 APACHE II 和 SOFA 评分均显著高于肾功能恢复组($P =$

0.000)。肾功能未恢复组 AKI Ⅲ期患者的比例显著高于肾功能恢复组($P=0.046$)。在实验室结果中,肾功能未恢复组的乳酸、肌酐、尿素氮水平均显著高于肾功能恢复组(均 $P<0.05$),此外 sTM 和 NGAL 肾功能未恢复组中也显著升高($P=0.000$)。在治疗过程中,肾功能未恢复组使用血管活性药物和机械通气的比例均显著高于肾功能恢复组($P<0.05$)。随访 28d 后,两组间病死率无统计学差异($P=0.268$),但总的 EICU 停留时间肾功能未恢复组显著长于肾功能恢复组($P=0.032$),见表 2。

表 2 两组患者临床资料的比较

参数	肾功能未恢复组(n=32)	肾功能恢复组(n=35)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	63.23 ± 4.45	62.35 ± 4.37	0.111	0.912
男性[n(%)]	19(59.4)	23(65.7)	0.287	0.592
APACHE II(分)	15.09 ± 3.32	12.26 ± 2.41	4.033	0.000
SOFA 评分(分)	6.69 ± 2.89	3.63 ± 1.69	5.336	0.000
合并症[n(%)]				
高血压	12(37.5)	14(40.0)	0.044	0.834
糖尿病	8(25.0)	7(20.0)	0.241	0.624
慢性肾功能不全	10(31.3)	8(22.9)	0.599	0.439
脑卒中	3(9.4)	1(2.9)	1.265	0.261
COPD	2(6.3)	3(8.6)	0.130	0.718
脓毒症	19(59.4)	10(28.6)	6.461	0.011
入院类型[n(%)]				
择期手术后	3(9.4)	5(14.3)		
急诊手术后	7(21.9)	9(25.7)	2.769	0.096
内科疾病	22(68.8)	21(60.0)		
AKI 分期[n(%)]				
I 期	2(6.3)	9(25.7)		
II 期	6(18.8)	8(22.9)	3.971	0.046
III 期	24(75.0)	18(51.4)		
入院时相关参数				
乳酸($\mu\text{mol/L}$)	2.08 ± 0.40	1.40 ± 0.41	6.664	0.000
胆红素($\mu\text{mol/L}$)	13.45 ± 4.33	12.38 ± 4.25	1.020	0.311
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	308.87 ± 93.42	234.69 ± 74.54	3.608	0.000
尿素氮(mmol/L)	30.50 ± 8.89	22.37 ± 7.20	4.127	0.005
eGFR(ml/min/1.73m^2)	49.25 ± 12.35	44.29 ± 12.74	1.615	0.111
NGAL(ng/ml)	91.56 ± 16.55	61.43 ± 11.89	8.616	0.000
sTM(ng/ml)	22.56 ± 7.53	11.89 ± 3.30	7.634	0.000
治疗方式[n(%)]				
持续肾脏透析	14(43.8)	10(28.6)	1.675	0.196
利尿剂	26(81.3)	29(82.9)	0.029	0.864
血管活性药物	19(59.4)	8(22.9)	9.266	0.002
机械通气	17(53.1)	10(28.6)	4.189	0.041
预后				
EICU 停留时间(d)	12.25 ± 3.54	10.35 ± 3.55	2.191	0.032
28d 病死[n(%)]	8(25.0)	5(14.3)	1.227	0.268

2.2 AKI 患者肾功能恢复相关因素分析 单因素分析中,APACHE II 评分、SOFA 评分、AKI 分期、乳酸、肌酐、尿素氮、NGAL、sTM、血管活性药物、机械通气在两组间均有统计学差异(均 $P<0.05$),但是纳入多因素回归分析后显示 APACHE II ($OR=1.041, 95\%CI:1.011\sim 1.109, P=0.007$)、SOFA 评分 ($OR=1.057, 95\%CI:1.019\sim 1.097, P=0.003$)、AKI Ⅲ期 ($OR=1.078, 95\%CI:1.023\sim 1.136, P=0.005$)、NGAL ($OR=1.627, 95\%CI:1.009\sim 2.626, P=0.046$)、sTM ($OR=1.063, 95\%CI:1.021\sim 1.106, P=0.003$)为影响肾功能恢复的相关危险因素。而乳酸、肌酐、尿素氮、血管活性药物使用、机械通气等参数均无统计学差异(均 $P>0.05$),见表 3。

表 3 AKI 患者肾功能恢复的多因素分析

参数	标准误	Wald χ^2	OR 值	95%CI	P 值
APACHE II	0.015	7.336	1.041	1.011~1.109	0.007
SOFA 评分	0.019	8.771	1.057	1.019~1.097	0.003
AKI Ⅲ期	0.027	7.928	1.078	1.023~1.136	0.005
乳酸	0.624	1.307	1.215	0.875~1.688	0.245
肌酐	0.171	1.139	1.191	0.851~1.666	0.308
尿素氮	0.146	1.204	1.173	0.882~1.561	0.272
NGAL	0.244	3.979	1.627	1.009~2.626	0.046
sTM	0.021	8.775	1.063	1.021~1.106	0.003
血管活性药物	0.430	2.233	1.902	0.819~4.418	0.135
机械通气	0.023	1.077	1.023	0.723~1.448	0.898

2.3 预测肾功能恢复的 ROC 曲线分析 将影响肾功能恢复的危险因素作为预测肾功能恢复的指标,APACHE II、SOFA 评分、AKI Ⅲ期、NGAL、sTM 均可以作为预测因子,这些指标的 ROC 曲线见图 1,其 AUC 和灵敏度、特异度见表 4。其中 NGAL、sTM 的 AUC 均显著高于 APACHE II、SOFA 评分、AKI Ⅲ期(均 $P<0.01$),但 NGAL 和 sTM 的 AUC 相比无统计学差异($P>0.05$)。

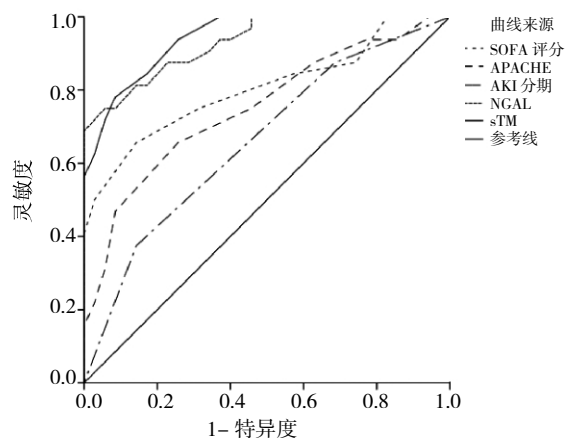


图 1 AKI 患者肾功能恢复的 ROC 曲线图

表 4 AKI 患者肾功能恢复的 ROC 曲线分析

实验室数据	AUC(95% CI)	P 值	灵敏度	特异度
APACHE II	0.703(0.533-0.869)	<0.01	0.65	0.66
SOFA 评分	0.720(0.675-0.915)	<0.01	0.66	0.67
AKI Ⅲ期	0.661(0.536-0.791)	<0.05	0.54	0.56
NGAL(ng/ml)	0.843(0.752-0.982)	<0.01	0.81	0.83
sTM(ng/ml)	0.868(0.654-0.976)	<0.01	0.84	0.83

3 讨论

AKI 是一种常见的临床严重并发症之一,由于发病诱因不同,疾病的进展程度和临床表现各不相同,但均与患者的预后不良密切相关^[1-2]。众所周知内皮细胞除了在血管通透性方面的发挥作用外,对于维持凝血与抗凝之间的平衡上也发挥着重要作用^[3-4]。当机体内环境紊乱时,暴露于炎症介质中的内皮细胞与免疫细胞的相互作用,引起促凝血活性增强,造成大量微血栓形成,导致微循环衰竭^[12]。因此,笔者认为反映内皮损伤及其相关凝血障碍的标志物也可以潜在地预测 AKI 后肾功能恢复情况。

本研究单因素分析结果显示,APACHE II、SOFA 评分、AKI 分期、乳酸、肌酐、尿素氮、NGAL、sTM、血管活性药物、机械通气在两组间均有统计学差异,这与既往研究相似,均表明在伴有 AKI 的危重患者中,肾功能未恢复组的临床症状以及预后均较肾功能恢复组更差^[13-14]。但在多因素分析显示 APACHE II、SOFA 评分、AKI Ⅲ期、NGAL、sTM 均为影响伴随 AKI 的危重患者肾功能恢复的危险因素,而乳酸、肌酐、尿素氮、血管活性药物、机械通气等均无统计学差异。由于血肌酐和尿素氮易受感染、肿瘤等多种因素影响,因此不能真实反映肾小球滤过率的改变,也不能及时地反映肾功能变化^[11]。尽管既往研究认为机械通气可以通过双重机制减少肾血流量导致 AKI 发生,这种机制包括低氧血症和高碳酸血症引起的肾内微循环障碍,以及胸腔内压力变化引起的心输出量下降引起的全身循环障碍^[15]。但是很难评估这些机制在 AKI 发病过程中的具体作用,因此无法证明机械通气和 AKI 肾功能恢复之间的强相关性。

本研究中 ROC 曲线显示,APACHE II、SOFA 评分以及 AKI Ⅲ期均能较好的预测肾功能恢复情况。由于 APACHE II、SOFA 评分以及 AKI Ⅲ期均反映了全身疾病的严重状态。因此,当疾病越危重,肾功能恢复的可能性越小^[16]。既往研究已经证实 sTM 是严重内皮细胞受损的生物标志物^[5,17],与弥散性血管内凝血(DIC),多

器官功能衰竭(MOF)和病死率密切相关^[18-19]。研究证实 TM 是在内皮细胞表面表达的凝血酶受体,一旦与凝血酶结合会激活蛋白 C 系统,导致 sTM 被释放入血,从而使凝血酶的促凝血功能失活^[20-21]。在一项研究中,sTM 和血管生成素-2 被认为在急性心肌梗死患者发生 AKI 中发挥着重要作用^[22]。并且 sTM 水平升高与 AKI 患者肾功能恢复的机会减少显著相关,这是因为除了对内皮的直接损伤外,肾小球滤过降低也会导致继发性肾损伤^[23]。此外,本研究中 NGAL 在肾功能未恢复组中的浓度显著高于恢复组,并且 ROC 曲线显示 AUC 高达 0.843,灵敏度为 0.81,特异度为 0.83,这与既往研究相似。血浆 NGAL 升高已被证明是在伴随 AKI Ⅲ期的社区获得性肺炎患者中肾功能未能恢复的有效预测因子^[24]。研究表明 NGAL 水平在 AKI 患者早期与肾损伤程度显著相关,主要是因为 AKI 时肾小球滤过功能降低导致 NGAL 的滤过减少,并且当肾小管上皮细胞损伤后 NGAL 释放显著增加^[5]。Srisawat 等^[25]研究也发现 NGAL 可以用来评估 AKI 的严重性,并作为早期是否需要给予持续肾脏透析治疗的重要标志物。此外研究还认为随着肾损伤的发展,NGAL 可以通过降低肾小管上皮细胞的凋亡而减轻肾损伤程度,但在肾损伤后期肾小管不再分泌 NGAL,因此需要进行动态监测 NGAL 的变化趋势来评估肾功能恢复情况^[26]。

本研究的局限性在于首先由于本研究为小样本的单中心研究,对于结果的推广具有一定局限性,还需进一步多中心大样本量研究证实该结论。其次,本研究中仅评估了内皮细胞损伤中具有代表性的 NGAL、sTM,但 AKI 还可能有由缺血或药物毒性等因素导致,因此,需要进一步研究评估其他其他与 AKI 有关的生物标志物对肾功能恢复的影响,例如血清胱抑素 C、尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(uNAG)等。

总之,本研究表明 APACHE II、SOFA 评分、AKI Ⅲ期、NGAL、sTM 均可以作为发生 AKI 的危重患者肾功能恢复的危险因素,其中入院时具有较高 NGAL 和 sTM 值会降低 AKI 患者的肾功能恢复能力。

4 参考文献

- [1] 伍伟飞. 血清胱抑素 C 和肾小管损伤标志物对急性肾损伤诊断价值的研究[J]. 浙江医学, 2018, 40(11): 1226-1230, 1235.
- [2] Erdoes G, Uehlinger DE, Kobel B, et al. Cerebral microembolism in the critically ill with acute kidney injury (COMET-AKI trial): study protocol for a randomized controlled clinical trial[J]. *Trials*, 2018, 19(1): 189-191. DOI: 10.1186/s13063-018-2561-3.
- [3] Shao Y, Fan Y, Xie Y, et al. Effect of continuous renal replacement

- therapy on kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with septic acute kidney injury[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6):3594-3602. DOI: 10.3892/etm.2017.4436.
- [4] Matejovic M, Valesova L, Benes J, et al. Molecular differences in susceptibility of the kidney to sepsis-induced kidney injury[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1):183-184. DOI: 10.1186/s12882-017-0602-x.
- [5] Ion V, Nys G, Cobraiville G, et al. Ultra-high-performance liquid chromatography-mass spectrometry method for neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictive biomarker in acute kidney injury[J]. *Talanta*, 2019, 195(5):668-675. DOI: 10.1016/j.talanta.2018.11.050.
- [6] Katayama S, Nunomiya S, Koyama K, et al. Markers of acute kidney injury in patients with sepsis: the role of soluble thrombomodulin[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1):229-230. DOI: 10.1186/s13054-017-1815-x.
- [7] Nguyen LS, Spagnoli V, Kerneis M, et al. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C as biomarkers of acute kidney injury after ST-segment elevation myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2019, 112(3):180-186. DOI: 10.1016/j.acvd.2018.11.006.
- [8] Bouchard J, Malhotra R, Shah S, et al. Levels of protein C and soluble thrombomodulin in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective observational study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0120770. DOI: 10.1371/journal.pone.0120770.
- [9] Itenov TS, Jensen JU, Ostrowski SR, et al. Endothelial Damage Signals Refractory Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients[J]. *Shock*, 2017, 47(6):696-701. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000804.
- [10] Teles F, de Mendonça Uchôa JV, et al. Acute kidney injury in leptospirosis: the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria and mortality[J]. *Clin Nephrol*, 2016, 86(12):303-309. DOI: 10.5414/CN108865.
- [11] Forni LG, Darmon M, Ostermann M, et al. Renal recovery after acute kidney injury[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(6):855-866. DOI: 10.1007/s00134-017-4809-x.
- [12] Bai Y, Zhang Y, Yang S, et al. Protective effect of vascular endothelial growth factor against cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury in beagles[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1):963-969. DOI: 10.3892/etm.2017.5460.
- [13] Góes CR, Balbi AL, Ponce D, et al. Evaluation of Factors Associated with Hypermetabolism and Hypometabolism in Critically Ill AKI Patients[J]. *Nutrients*, 2018, 10(4):E505. DOI: 10.3390/nu10040505.
- [14] Zhi DY, Lin J, Zhuang HZ, et al. Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with Sepsis: Clinical Characteristics and Outcomes[J]. *J Invest Surg*, 2018, 25(6):1-8. DOI: 10.1080/08941939.2018.1453891
- [15] Lombardi R, Nin N, Peñuelas O, et al. Acute Kidney Injury in Mechanically Ventilated Patients: The Risk Factor Profile Depends on the Timing of Aki Onset[J]. *Shock*, 2017, 48(4):411-417. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000871.
- [16] Nie S, Feng Z, Xia L, et al. Risk factors of prognosis after acute kidney injury in hospitalized patients[J]. *Front Med*, 2017, 11(3):393-402. DOI: 10.1007/s11684-017-0532-9.
- [17] Arioka T, Tawara S, Sata M, et al. Thrombomodulin alfa attenuates thrombin-induced leakage of antithrombin through suppression of endothelial vascular hyperpermeability[J]. *Thromb Res*, 2017, 15(7):170-172. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.07.014.
- [18] Takehara K, Murakami T, Kuwahara AK, et al. Evaluation of the effect of recombinant thrombomodulin on a lipopolysaccharide-induced murine sepsis model[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6):2969-2974. DOI: 10.3892/etm.2017.4308.
- [19] Pan B, Wang X, Kojima S, et al. The fifth epidermal growth factor like region of thrombomodulin alleviates LPS-induced sepsis through interacting with GPR15[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(3):570-579. DOI: 10.1160/TH16-10-0762.
- [20] Kari JA, Shalaby MA, Sofyani K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and serum cystatin C measurements for early diagnosis of acute kidney injury in children admitted to PICU[J]. *World J Pediatr*, 2018, 14(2):134-142. DOI: 10.1007/s12519-017-0110-x.
- [21] Kanchi M, Manjunath R, Massen J, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for predicting acute kidney injury during off-pump coronary artery bypass grafting[J]. *Ann Card Anaesth*, 2017, 20(3):297-302. DOI: 10.4103/aca.ACA_48_17.
- [22] Liu KL, Lee KT, Chang CH, et al. Elevated plasma thrombomodulin and angiotensin-2 predict the development of acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction[J]. *Crit Care*, 2014, 18(3):R100. DOI: 10.1186/cc13876.
- [23] Hayakawa M, Kushimoto S, Watanabe E, et al. Pharmacokinetics of recombinant human soluble thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation patients with acute renal dysfunction[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(5):851-859. DOI: 10.3389/fmed.2017.00015
- [24] Srisawat N, Murugan R, Lee M, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts recovery from acute kidney injury following community-acquired pneumonia[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(5):545-552. DOI: 10.1038/ki.2011.160.
- [25] Srisawat N, Laoveeravat P, Limphunudom P, et al. The effect of early renal replacement therapy guided by plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin on outcome of acute kidney injury: A feasibility study[J]. *J Crit Care*, 2018, 43:36-41. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.08.029
- [26] Algethamy HM, Albeladi FI. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an excellent predictor of mortality in intensive care unit patients[J]. *Saudi Med J*, 2017, 38(7):706-714. DOI: 10.15537/smj.2017.7.18181.

(收稿日期:2018-12-06)

(本文编辑:严玮雯)