

脓毒症 AKI 生物学标志物在 CRRT 中的临床价值

胡明磊 金献冠 李 钰

摘 要 **目的** 探讨胱抑素 C(cystatin C, Cys C)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、尿白细胞介素 18(interleukin-18, IL-18)在脓毒症急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者早期预测选择连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)及治疗置换模式不同比较中的临床价值评估。**方法** 选择 2012 年 7 月~2016 年 4 月收治的脓毒症且并发 AKI 的患者,确诊后 24h 内收集患者血清 Cys C、尿 NGAL 和尿液 IL-18 标本,用 ELISA 法分别检测血清 Cys C、尿 NGAL 和尿液 IL-18 标本水平,同时收集肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、血白细胞等临床指标。根据患者在之后住院期间是否需要接受 CRRT,分为脓毒症 CRRT 组和脓毒症非 CRRT 组,对两组进行对比分析,同时脓毒症 CRRT 组治疗前后在动脉端采取血液标本及尿液标本检测;通过 ROC 曲线下面积评价血清 Cys C、尿 NGAL 和尿液 IL-18 浓度在评价脓毒症 AKI 患者需 CRRT 的早期预测价值,对 CRRT 治疗中患者进行单纯随机抽样分组分为 2L/h 及 4L/h 置换剂量组,同时在不同时间点的血清 Cys C、尿 NGAL 和尿液 IL-18 浓度进行单因素方差分析。**结果** 总共收集 71 例脓毒症 AKI 患者,男性占 63.3%,患者年龄 21~86 岁,平均年龄 63.9 ± 14.8 岁。36 例患者最后接受 CRRT 治疗,确诊 AKI 后的 24h 内,2 组患者 Scr、BUN、血白细胞等临床指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);但脓毒症 CRRT 组尿血清 Cys C、尿 NGAL 和尿液 IL-18 浓度水平明显高于脓毒症非 CRRT 组($P < 0.05$)。血清 Cys C、尿 NGAL 和尿液 IL-18 浓度在预测脓毒症 AKI 患者需 CRRT 治疗的 ROC 曲线下面积分别是血清 Cys C 对于脓毒症 AKI 患者需进行 CRRT 治疗的预测价值的 AUC 值为 0.905(95% CI: 0.831~0.979, $P = 0.000$),尿 NGAL、尿 IL-18 预测价值的 AUC 值分别为 0.926(95% CI: 0.862~0.991, $P = 0.000$)和 0.897(95% CI: 0.827~0.967, $P = 0.000$)。在 CRRT 治疗过程中,置换液流量为分别设定 2L/h 及 4L/h 置换剂量行分组透析治疗,2L/h 组透析患者数为 17 例,4L/h 组透析患者数为 19 例。经过 12、24h 治疗后,血清 Cys C、尿 NGAL 和尿液 IL-18 在各组内逐渐下降($P < 0.05$),4L/h 组血清 Cys C、尿 NGAL 和尿液 IL-18 在第 24h 均明显低于 2L/h 组($P < 0.05$)。**结论** 血清 Cys C、尿 NGAL 和尿液 IL-18 在脓毒症 AKI 患者选择 CRRT 治疗时机中有一定的参考价值,其中尿 NGAL 具有更好的早期预测价值,其次为血清 Cys C 和尿 IL-18。此外,在 CRRT 治疗过程中,置换液流量为 4L/h 透析治疗比 2L/h 组透析患者在持续 24h 治疗后,可能有更好的治疗效果。

关键词 胱抑素 C 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 白细胞介素 18 急性肾损伤 连续性肾脏替代治疗

中图分类号 R459

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.09.027

A Prospective Study on the Evaluation Method about the Biomarkers of Systemic Inflammatory Response Syndrome (Sepsis) Complicated with Acute Kidney Injury (AKI) During Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT). Hu Minglei, Jin Xianguan, Li Yu. Department of Intensive Care Unit, Wenzhou People's Hospital, Zhejiang 325000, China

Abstract **Objective** To evaluate the predictive value of serum cystatin C (sCys C), urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (uNGAL) and interleukin-18 (uIL-18) in early diagnosis of continuous renal replacement therapy (CRRT) in systemic inflammatory response syndrome (Sepsis) complicated with acute kidney injury (AKI) and difference post-replacement volume in CRRT. **Methods** Total of 71 patients admitted to the intensive care unit during from July 2012 to April 2016 were included in the current prospective study. The patients were assigned into the CRRT and non-CRRT groups based on whether the patients were accepted the CRRT. sCys C, uNGAL, uIL-18, serum creatine, blood urea nitrogen and leukocyte were measured on the day of admission. We collected blood and urinary samples at different time points (12h, 24h) in order to measure sCys C, uNGAL, uIL-18 when the patients accepted difference post-replacement volume (2L/h and 4L/h) in CRRT. Multivariate logistic regression analysis was used to determine whether sCys C, uNGAL and uIL-18 levels were independent predictors of Sepsis complicated with AKI. A receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed and the area under the ROC curve (AUC) was calculated to assess the predictive strength of sCys C, uNGAL and

基金项目:浙江省温州市科技计划项目(Y20140262)

作者单位:325000 温州市人民医院 ICU

通讯作者:胡明磊,电子邮箱:husie1977@outlook.com

uIL-18. **Results** Compared to the Non-CRRT subjects, the age, the gender, Scr, BUN, WBC in the subjects of the CRRT group were of no significant difference, but the levels of sCys C, uNGAL and uIL-18 were significantly higher ($P < 0.05$). sCys C, uNGAL and uIL-18 achieved the AUC of 0.905 (95% CI: 0.831-0.979, $P = 0.000$), 0.926 (95% CI: 0.862-0.991, $P = 0.000$), 0.897 (95% CI: 0.827-0.967, $P = 0.000$), respectively, for predicting the development of Sepsis complicated with AKI. No significant differences were noted between 2L/h group with 4L/h group at the beginning of CRRT. The levels of sCys C, uNGAL and uIL-18 decreased significantly in 2L/h and 4L/h groups at different time points (12h, 24h) during CRRT. The levels of sCys C, uNGAL and uIL-18 in 4L/h group had decreased more significantly than 2L/h group at the 24h time point. **Conclusion** The authors consider that sCys C, uNGAL and uIL-18 are both independent predictors of Sepsis complicated with AKI in CRRT. uNGAL has a better predictive value in early prediction of Sepsis complicated with AKI in CRRT. There was more significant treatment effect in the post-replacement volume of 4L/h after 24h treatment in CRRT.

Key words Cystatin C; Neutrophil gelatinase associated lipocalin; Interleukin-18; Acute kidney injury; Continuous renal replacement therapy

近年来,在重症监护室中脓毒血症(sepsis)伴发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)已成为一个引发患者死亡的重要原因,越来越多的研究者关注在诊断和治疗脓毒血症合并 AKI 的研究领域^[1]。而与 AKI 相关的生物学标志物成为重点研究的对象。

随着对 AKI 发病机制的认识逐渐深入和分子标志物学的快速发展,目前已发现半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 或又称胱抑素 C(cystatin C, Cys C),中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)以及白细胞介素 18(interleukin-18, IL-18)是与 AKI 密切相关的生物学标志物。此外,大量的国内外研究表明,连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)可以广泛应用于伴有心血管功能不稳定,严重容量超负荷,脑水肿或高代谢状态而需补充大量液体及营养、热量的危重急性肾衰竭患者。而脓毒症 AKI 患者就是一个越来越多的进行 CRRT 治疗的患者群体。本研究对脓毒症合并急性肾损伤患者开展早期进行血清 Cys C、尿 NGAL 及尿 IL-18 水平的对比研究,以及在 CRRT 治疗过程不同置换速度中血清 Cys C、尿 NGAL 及 IL-18 同时进行检测评估分析,以探讨血清 Cys C、尿 NGAL 及 IL-18 应用于预测 AKI 患者进行 CRRT 治疗效能的疗效评估对比研究。

对象与方法

1. 对象:本研究采用前瞻性分析方法,收集 2012 年 7 月~2015 年 9 月于温州市人民医院急诊科、综合 ICU 收治的严重脓毒症 AKI 患者并接受维持性血透患者 36 例,严重脓毒症合并 AKI 患者 71 例,其中男性 45 例,女性 26 例,患者年龄 21~86 岁,其中同意接受进行维持性血透患者 36 例,其中男性 24 例,女性 12 例,年龄 23~82 岁,透析维持时间平均 46h;

所有患者均符合 2012 年严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南(SSC)^[2]严重脓毒症诊断标准及进行规范治疗:乳酸水平超过正常值上限;充分液体复苏后持续 2h 以上尿量 $< 0.5 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$;无肺炎情况下出现急性肺损伤($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$);有肺炎情况下出现急性肺损伤($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$);肌酐 $> 176.8 \mu\text{mol}/\text{L}$;胆红素 $> 34.2 \mu\text{mol}/\text{L}$;血小板计数 $< 100 \times 10^9/\text{g}/\text{L}$;凝血功能障碍($\text{INR} > 1.5$)。AKI 诊断标准参考 2012 年 KDIGO 的 AKI 诊断标准^[3]:48h 内 Scr 水平升高 $\geq 0.3 \text{ mg}/\text{dl}$ ($\geq 26.5 \mu\text{mol}/\text{L}$);或 7 天肌酐升至基线值水平 1.5 倍及以上;或持续 6h 尿量 $< 0.5 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。排除标准:①肾功能已长期严重受损或合并影响肾功能疾病的患者(如糖尿病肾病等);②血压依靠药物难以维持稳定;③CRRT 治疗前已经使用过影响肾功能药物;④自身合并免疫系统疾病(如风湿性关节炎等)、低血容量休克、甲状腺疾病。⑤入住 ICU 病房 24h 内治疗中断或出院、死亡的患者;⑥孕妇、恶性肿瘤、恶性血液病、结缔组织病及免疫抑制剂治疗进行人员。

2. 方法:患者均用德国费森尤斯透析机,采用金宝 6L-R 透析器,每次透析 4h,透析前后在动脉端采取血液标本及尿液标本检测,再进行血液透析,完成透析时再次在治疗前和治疗后在动脉端采取血液标本,采用连续性静-静脉血液滤过(CVVH)模式,持续治疗时间为 $> 24\text{h}$,采用前稀释法补充置换液,置换液流量为分别设定 2L/h 及 4L/h 置换剂量行单纯随机抽样分组的方法分组透析治疗。胱抑素 C 采用胶乳增强免疫比浊法检测,根据利德曼公司生产的试剂盒说明书进行操作;尿 NGAL 采用 BIO SWAMP 公司的人中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 ELSIA 试剂盒(HM10136)说明书进行操作,尿 IL-18 采用

Rapid Biorab 公司的 ELISA 试剂盒,说明书进行操作。应用生化自动分析仪检测白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、血肌酐 (sCr)、尿素氮 (BUN)。

3. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对所有数据进行统计分析,以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。对是否进行 CRRT 治疗患者以及 CRRT 治疗中 2L/h 及 4L/h 置换剂量分组和不同时间点的血清 Cys C、尿 NGAL 和尿 IL-18 浓度进行单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。用 ROC 曲线下面积 (AUC) 评价血清 Cys C、尿 NGAL 及 IL-18 浓度在早期预测脓毒症 AKI 患者需 CRRT 治疗的价值,以 $AUC > 0.5$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料:临床资料临床共收集病例 71 例。其中,男性 45 例,女性 26 例,患者年龄 21~86 岁,患者平均年龄 63.9 ± 14.8 岁。重症细菌性肺炎 44 例,消化道穿孔致急性弥漫性腹膜炎 13 例,急性化脓性胆管感染 8 例,泌尿系感染 4 例,四肢多发创伤术后感染 2 例,皮肤软组织感染 1 例。最终,71 例患者根据是否需 CRRT 治疗 (诊断 AKI 后 1 周内),分为脓毒症 CRRT 组 (36 例) 及脓毒症非 CRRT 组 (35 例),两组患者在年龄、性别构成、疾病种类、APACHE II 评分、Scr、BUN 及血白细胞计数水平 (确诊 AKI 后 24h 内) 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),而脓毒症行 CRRT 治疗患者与脓毒症非 CRRT 进行治疗病人的血清 Cys C、尿 NGAL 以及尿 IL-18 CRRT 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1)。

表 1 非 CRRT 治疗患者与 CRRT 治疗患者间一般情况及基础疾病比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	脓毒症非 CRRT	脓毒症 CRRT
性别 (n)		
男性	21	24
女性	14	12
年龄 (岁)	63.1 ± 15.5	64.7 ± 14.4
感染部位 (n)		
肺部感染	19	26
其他感染	16	10
APACHE II 评分 (分)	18.9 ± 5.5	20.2 ± 4.4
血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	186.4 ± 46.8	193.3 ± 57.0
血尿素氮 (mmol/L)	14.6 ± 5.2	15.2 ± 6.2
血白细胞计数 ($\times 10^9$)	17.1 ± 4.4	15.7 ± 4.9
sCysC (mg/L)	0.9 ± 0.3	$1.6 \pm 0.3^*$
uNGAL (pg/ml)	26105.9 ± 13007.1	$60012.2 \pm 25368.0^*$
uIL-18 (ng/L)	110.7 ± 27.9	$217.3 \pm 66.5^*$

与脓毒症非 CRRT 组比较, * $P < 0.05$

2. 血清 Cys C、尿 NGAL 以及尿 IL-18 对于脓毒症 AKI 患者需进行 CRRT 治疗的预测价值:血清 Cys C 对于脓毒症 AKI 患者需进行 CRRT 治疗的预测价值的 AUC 值为 0.905 (95% CI: 0.831 ~ 0.979, $P = 0.000$), 尿 NGAL、尿 IL-18 预测价值的 AUC 值分别为 0.926 (95% CI: 0.862 ~ 0.991, $P = 0.000$) 和 0.897 (95% CI: 0.827 ~ 0.967, $P = 0.000$, 图 1)。

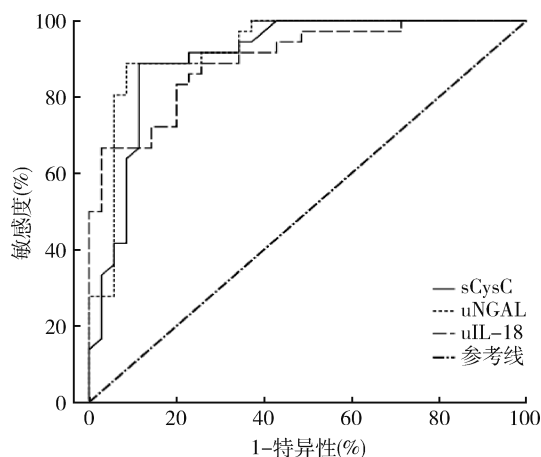


图 1 血 Cys C、尿 NGAL 和尿 IL-18 预测脓毒症伴 AKI 患者需进行 CRRT 治疗的 ROC 曲线

3. 血清 Cys C、尿 NGAL 及尿 IL-18 在 CRRT 置换液速度 2L/h 和 4L/h 下治疗脓毒症 AKI 患者分别于 0、12、24h 的水平比较:脓毒症 AKI 患者在进行 CRRT 治疗两种置换液速度前,血清 Cys C、尿 NGAL 和尿 IL-18 浓度比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。进行 CRRT 治疗后,血清 Cys C、尿 NGAL 及尿 IL-18 在透析各时间点均呈明显下降趋势 ($P < 0.05$)。CRRT 治疗中分别运用 2L/h 及 4L/h 置换剂量进行分组表明,4L/h 组患者其血清 Cys C、尿 NGAL 和尿 IL-18 浓度在进行 12h 时与 2L/h 组比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),第 24h 时均明显低于 2L/h 组 ($P < 0.05$),表明连续性肾脏替代治疗的置换速度可影响体内 Cys C、NGAL 和 IL-18 浓度变化,但可能需要进行至少 24h 以上的治疗才有明显区别 (表 2)。

讨 论

Cys C 是一种低分子的多肽链蛋白质,由 Anastasi 等从鸡蛋清分离纯化得到;感染、肿瘤、肝功能变化对于其所在的有核细胞影响不大,对于肾功能损害可作为一个敏感度高并且可靠的评价指标。NGAL 是 lipocalin 家族的新成员,Kjeldsen 等^[4]在 1993 年在中性粒细胞中发现。NGAL 在近曲小管上皮可大

表 2 不同 CRRT 置换速度在不同时间点的血清 Cys C、尿 NGAL 和尿 IL-18 浓度水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	指标	n	0h	12h	24h
2L/h	sCys C (mg/L)	17	1.6 ± 0.3	1.5 ± 0.2 [#]	1.1 ± 0.2 ^Δ
	uNGAL (pg/ml)		56521.3 ± 24936.3	53060.8 ± 28091.6 [#]	42011.7 ± 22682.8 ^{#Δ}
	uIL-18 (ng/L)		217.8 ± 46.8	187.4 ± 50.1 [#]	150.3 ± 50.6 ^{#Δ}
4L/h	sCys C (mg/L)	19	1.5 ± 0.3	1.3 ± 0.3 [#]	0.9 ± 0.2 ^{*#Δ}
	uNGAL (pg/ml)		57872.5 ± 18261.9	50292.6 ± 18411.3 [#]	27612.2 ± 13944.6 ^{*#Δ}
	uIL-18 (ng/L)		191.3 ± 50.9	158.4 ± 48.4 [#]	94.2 ± 19.7 ^{*#Δ}

与 2L/h 组比较, * $P < 0.05$; 组内比较: 与 0h 比较, ^Δ $P < 0.05$; 与 12h 比较, ^{*} $P < 0.05$

量表达^[5]。Michael 等^[6]研究证明,小鼠在被诱导肾脏受损后;即使是轻微的亚临床型肾缺血,NGAL 也可检测到其浓度的变化。还有研究认为 NGAL 与 GFR 相关性更加显著,并且与代谢综合征等疾病有明显相关性^[7-9]。有研究发现,烧伤所致脓毒症患者 CRRT 后 12、36h 直至 60h 患者血浆中 TNF 等炎症因子明显下降^[10]。笔者推测 CRRT 可能通过减少炎症因子释放,减轻血管内皮细胞损伤。肾脏组织灌注和减少炎症细胞浸润,促进肾小管功能恢复,减少肾小管上皮细胞 NGAL 的分泌和释放,国外研究提示血浆中 NGAL 并不被 CRRT 清除,其下降评价肾功能恢复情况与尿量结合可作为停机指标^[11]。

IL-18 是分子质量 18kDa 的促炎性细胞分子。它由肾小管细胞和巨噬细胞分泌,在肾脏疾病进程中起到重要的作用,目前没有生物学标志物能在 48h 内预测 AKI 的发生。而 IL-18 是唯一能预测重症 AKI 的生物学指标^[12]。但有国内研究者认为 NGAL 优于 IL-18 可以作为诊断脓毒症患者发生 AKI 的早期生物学标志物^[13]。有研究者发现 IL-18 可作为早期敏感的指标,对 AKI 患者不同程度烧伤临床提供线索,可用于 AKI 的早期预防^[14]。

CRRT 是一种新型的血液净化治疗手段,被认为是近几年来在危重病医学上的一个重要进展,其具有下列特点:①稳定的血流动力学;②持续稳定地控制氮质血症及电解质和水盐代谢;③能够不断清除循环中存在的毒素或中分子物质;④按需要提供营养补充及药物治疗。CRRT 已广泛应用于伴有心血管功能不稳定,严重容量超负荷,脑水肿或高代谢状态而需补充大量液体及营养、热量的危重急性肾衰竭患者。在 CRRT 治疗过程中, Cys C 通过对流方式进行清除^[15]。本研究显示,在 CRRT 治疗过程中,置换速度明显影响 Cys C 的清除水平,与对流速度有相关作用。

综上所述,本研究发现通过对脓毒症 CRRT 组及

脓毒症非 CRRT 组两组治疗患者的对比,两组患者在 APACH II 评分、Scr、BUN、血白细胞计数等生化水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),然而血清 Cys C、尿 NGAL 及尿 IL-18 在脓毒症 CRRT 组较脓毒症非 CRRT 组有显著升高,提示血清 Cys C、尿 NGAL 及尿 IL-18 均可在早期提示肾损伤的程度并指导 CRRT 治疗。通过 ROC 曲线下面积 (AUC) 评价血清 Cys C、尿 NGAL 及尿 IL-18 浓度在早期预测脓毒症 AKI 患者需 CRRT 治疗发现差异有统计学意义 ($P < 0.05$),在临床可指导介入 CRRT 治疗,改善患者预后,而尿 NGAL 比血清 Cys C 和尿 IL-18 有更加高的敏感度和特异性。此外,在 CRRT 治疗中,进行至少 24h 以上时间,置换液速度 4L/h 比 2L/h 可能达到更好的治疗目的。

参考文献

1 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, 3: 238-240

2 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637

3 Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-184

4 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

5 Cowland JB, Sørensen OE, Sehested M, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 beta, but not by TNF-alpha[J]. J Immunol, 2003, 171(12): 6630-6639

6 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

7 Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(2): 337-344

(下转第 191 页)

参考文献

- 1 Dzikiewicz – Krawczyk A. MicroRNA polymorphisms as markers of risk, prognosis and treatment response in hematological malignancies [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2015, 93(1): 1 – 17
- 2 WanggXW, Zhang WB. Cellular Synthesis of Protein Catenanes [J]. Angewandte Chemie, 2016, 55(10): 3442 – 3446
- 3 D’Alessandra Y, Pompilio G, Capogrossi MC. Letter by D’Alessandra et al regarding article, "Circulating microRNA – 208b and microRNA – 499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease" [J]. Circ Cardiovasc Genet, 2011, 4(1): e7
- 4 Widmer RJ, Lerman LO, Lerman A. MicroRNAs; small molecule, big potential for coronary artery disease [J]. Eur Heart J, 2015, 17(4): 405 – 415
- 5 Sardu C, Barbieri M, Rizzo MR, et al. Cardiac resynchronization therapy outcomes in type 2 diabetic patients: role of microRNA changes [J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 292564
- 6 Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR – 126 and other microRNAs in type 2 diabetes [J]. Circ Res, 2011, 17: 810 – 817
- 7 Bao JL, Lin L. MiR – 155 and miR – 148a reduce cardiac injury by inhibiting NF – κ B pathway during acute viral myocarditis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(16): 2349 – 2356
- 8 Wang R, Dong LD, Meng XB, et al. Unique MicroRNA signatures associated with early coronary atherosclerotic plaques [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 464(2): 574 – 579
- 9 Li F, Chen Q, Song X, et al. MiR – 30b is involved in the homocysteine – induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells by regulating the expression of caspase 3 [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(8): 17682 – 17695
- 10 Taurino C, Miller WH, McBride MW, et al. Gene expression profiling in whole blood of patients with coronary artery disease [J]. Clin Sci: Lond, 2012, 119(8): 335 – 343
- 11 Bialek S, Gorko D, Zaikowska A, et al. Release kinetics of circulating miRNA – 208a in the early phase of myocardial infarction [J]. Kardiol Pol, 2015, 73(8): 613 – 619

- 12 Yang SJ, Zhang Y, Liu Y. Research on expression of miRNA – 21 in the peripheral blood of coronary heart disease and its clinical significance [J]. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi, 2015, 31(2): 127 – 131
- 13 Ji O, Jiang Q, Yan W, et al. Expression of circulating microRNAs in patients with ST segment elevation acute myocardial infarction [J]. Minerva Cardioanqiol, 2015, 63(5): 397 – 402
- 14 Liu X, Dong Y, Chen S, et al. Circulating microRNA – 146a and microRNA – 21 predict left ventricular remodeling after ST – elevation myocardial infarction [J]. Cardiology, 2015, 132(4): 233 – 241
- 15 Pascual – Figal DA, Casas T, Ordóñez – Llanos J, et al. Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure [J]. Am Heart J, 2012, 163(6): 1002 – 1010
- 16 Goren Y, Kushnir M, Zafrir B, et al. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(2): 147 – 154
- 17 Katrina LE, Vicky AC, Richard WT, et al. Mark richards 1, 2. circulating microRNAs as candidate markers to distinguish heart failure in breathless patients [J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(10): 1138 – 1147
- 18 Voellenkle C, van Rooij J, Cappuzzello C, et al. MicroRNA signatures in peripheral blood mononuclear cells of chronic heart failure patients [J]. Physiol Genomics, 2012, 42(3): 420 – 426
- 19 Paramasivam P, Sophie R, Chandrakumar S, et al. Circulating MiRNAs of ‘Asian Indian phenotype’ identified in subjects with impaired glucose tolerance and patients with type 2 diabetes [J]. PLoS One, 2015, (5): e0128372
- 20 Fabiola O, Liana S, Massimiliano B, et al. MiR – 21 – 5p and miR – 126a – 3p levels in plasma and circulating angiogenic cells: relationship with type 2 diabetes complications [J]. Oncotarget, 2015, 6(34): 35372 – 35382
- 21 Zuo K, Li M, Zhang X, et al. MiR – 21 suppresses endothelial progenitor cell proliferation by activating the TGF β signaling pathway via downregulation of WWP1 [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(1): 414 – 422

(收稿日期: 2016 – 12 – 08)

(修回日期: 2016 – 12 – 10)

(上接第 103 页)

- 8 Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase – associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients [J]. Kidney Blood Press Res, 2009, 32(2): 91 – 98
- 9 Bei Li, Jin Huang. Progress in research on the relationship between NGAL and metabolic syndrome [J]. Medical Sciences, 2015, 40(11): 1264 – 1269
- 10 Peng Y, Yuan Z, Li H. Removal of inflammatory cytokines and endotoxin by veno – venous continuous renal replacement therapy for burn patients with sepsis [J]. Burns, 2005, 31(5): 623 – 628
- 11 de Geus HR, Betjes MG, Bakker J. Neutrophil gelatinase – associated lipocalin clearance during veno – venous continuous renal replacement therapy in critically ill patients [J]. Intensive Care Med, 2010, 36(12): 2156 – 2157

- 12 Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ, et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function [J]. Kidney Int, 2011, 79(10): 1119 – 1130
- 13 朱丽丽, 师东武. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白及白细胞介素 – 1 在脓毒症所致急性肾损伤中的早期诊断价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(8): 718 – 722
- 14 Hongqi R, Xuan Z, Deshu D, et al. Assessment of urinary kidney injury molecule – 1 and interleukin – 18 in the early post – burn period to predict acute kidney injury for various degrees of burn injury [J]. BMC Nephrol, 2015, 16: 142
- 15 叶智明, 史伟, 梁馨苓, 等. 不同透析方式及透析膜对清除血清胱抑素 C 的效果比较 [J]. 新医学, 2006, 37(6): 362 – 363, 381

(收稿日期: 2016 – 12 – 06)

(修回日期: 2016 – 12 – 19)