

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.011

论著·临床

# 尿液胰岛素样生长因子结合蛋白-7 与金属蛋白酶组织抑制剂-2 在脓毒症急性肾损伤中的应用价值

郭佩, 刘文操, 刘燕, 杜贤荣, 武娟, 刘泽鹏, 李彩霞



基金项目: 山西省重点研发计划项目(201903D321160)

作者单位: 030012 太原, 山西省人民医院急诊科(郭佩、刘文操、刘燕、杜贤荣、武娟、李彩霞); 030012 山西医科大学第五临床医学院急诊科(刘泽鹏)

通信作者: 李彩霞, E-mail: lcx3356@163.com

**【摘要】** 目的 分析尿液胰岛素样生长因子结合蛋白-7(IGFBP-7)和金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIM-2)在脓毒症急性肾损伤(AKI)中的早期预测价值。方法 选取2020年1月—2021年12月山西省人民医院急诊科监护室收治的脓毒症患者58例,并根据KDIGO的诊断标准分成脓毒症AKI组22例和非AKI组36例。分别在入组后0 h、24 h、48 h、72 h采集患者尿液及血液标本,并检测血肌酐(SCr)与尿IGFBP-7、TIM-2水平。分析SCr、尿IGFBP-7、TIM-2与脓毒症AKI的相关性。受试者工作特征曲线(ROC)分析SCr、尿IGFBP-7及TIM-2在脓毒症早期急性肾损伤中的诊断价值。结果 与非AKI组比较,AKI组各时点SCr、尿IGFBP-7、尿TIM-2水平均升高,差异具有统计学意义( $F/P=147.848/ <0.001, 330.849/ <0.001, 136.777/ <0.001$ )。SCr与尿IGFBP-7、尿TIM-2均呈正相关( $r/P=0.680/ <0.001, 0.392/0.002$ ),尿IGFBP-7与尿TIM-2呈正相关( $r/P=0.618/ <0.001$ )。ROC曲线分析显示,SCr、尿IGFBP-7、尿TIM-2及尿IGFBP-7联合TIM-2预测脓毒症AKI的曲线下面积(AUC)分别为0.586、0.907、0.738、0.914,尿IGFBP-7、尿IGFBP-7联合TIM-2优于SCr( $Z/P=4.117/ <0.001, 4.196/ <0.001$ );尿IGFBP-7、尿IGFBP-7联合TIM-2优于尿TIM-2( $Z/P=2.663/0.008, 3.378/0.008$ )。结论 尿IGFBP-7、尿TIM-2与尿IGFBP-7联合TIM-2均可以作为早期预测脓毒症急性肾损伤发生的指标,且尿IGFBP-7、尿IGFBP-7联合TIM-2的预测价值优于尿TIM-2。

**【关键词】** 脓毒症;急性肾损伤;胰岛素样生长因子结合蛋白-7;尿液;金属蛋白酶组织抑制剂-2;尿液**【中图分类号】** R631<sup>+</sup>.2;R692 **【文献标识码】** A

**The value of urinary insulin-like growth factor binding protein-7 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in acute renal injury in sepsis** Guo Pei\*, Liu Wencao, Liu Yan, Du Xianrong, Wu Juan, Liu Zepeng, Li Caixia. \* Department of Emergency, Shanxi Provincial People's Hospital, Shanxi Province, Taiyuan 030012, China

Corresponding author: Li Caixia, E-mail: lcx3356@163.com

Funding program: Shanxi Province Key Research and Development Program(01903D321160)

**【Abstract】 Objective** To analyze the early predictive value of urinary insulin-like growth factor binding protein-7(IGFBP-7) and tissue inhibitor of metalloproteinase-2(TIM-2) in acute renal injury(AKI) in sepsis. **Methods** Fifty-eight patients with sepsis admitted to the Emergency Department of Shanxi Provincial People's Hospital from January 2020 to December 2021 were selected and divided into a sepsis AKI group of 22 cases and a non AKI group of 36 cases according to KDIGO's diagnostic criteria. Collect urine and blood samples from patients at 0 h, 24 h, 48 h, and 72 h after enrollment, and detect levels of urine creatinine(SCr), IGFBP-7, and TIM-2. Analyze the correlation between SCr, urinary IGFBP-7, TIM-2, and sepsis AKI. The diagnostic value of receiver operating characteristic curve(ROC) analysis of SCr, urinary IGFBP-7, and TIM-2 in early acute kidney injury in sepsis. **Results** Compared with the non AKI group, the levels of SCr, urinary IGFBP-7, and urinary TIM-2 in the AKI group increased at all time points, with statistically significant differences( $F/P=147.848/ <0.001, 330.849/ <0.001, 136.777/ <0.001$ ). SCr was positively correlated with urinary IGFBP-7 and urinary TIM-2( $r/P=0.680/ <0.001, 0.392/0.002$ ), while urinary IGFBP-7 was positively correlated with urinary TIM-2( $r/P=0.618/ <0.001$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve(AUC) of SCr, urinary IGFBP-7, urinary TIM-2, and urinary IGFBP-7/TIMP-2 in predicting sepsis AKI were 0.586, 0.907, 0.738, and 0.914, respectively. Urinary IGFBP-7 and urinary IGFBP-7/TIMP-2

were superior to SCr ( $Z/P=4.117/ <0.001, 4.196/ <0.001$ ). Urinary IGFBP-7 and urinary IGFBP-7/TIMP-2 are better than urinary TIMP-2 ( $Z/P=2.663/0.008, 3.378/0.008$ ). **Conclusion** Urinary IGFBP-7, urinary TIMP-2, and urinary IGFBP-7/TIMP-2 can all be used as indicators for early prediction of acute kidney injury in sepsis, and the predictive value of urinary IGFBP-7 and urinary IGFBP-7/TIMP-2 is superior to urinary TIMP-2.

**【Key words】** Sepsis; Acute renal injury; Insulin-like growth factor binding protein-7, urine; Tissue inhibitor of metalloproteinases-2, urine

脓毒症(sepsis)是感染引起宿主反应失调,进而导致危及生命的器官功能损害的临床综合征<sup>[1]</sup>。其中脓毒症最常受累的器官是肾脏,大约有 60% 的脓毒症患者累及肾脏出现急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)<sup>[2]</sup>。脓毒症相关急性肾损伤(sepsis associated-acute kidney injury, SA-AKI)可明显增加脓毒症患者的住院费用和病死率<sup>[3]</sup>。有资料显示,脓毒症继发 AKI 患者的病死率高达 70% 以上<sup>[4]</sup>。因此,SA-AKI 的早发现、早判断、早干预是改善患者预后、减少治疗费用的关键<sup>[5]</sup>。目前,血肌酐和尿量是临床上诊断急性肾损伤的常用指标,其受多方面因素的影响而且时间滞后<sup>[6-7]</sup>,导致 AKI 被延迟干预。积极探寻敏感度高、特异度强的 SA-AKI 生物标志物,越来越受到研究者的关注。与血肌酐比较,新的生物标志物可能更早地识别 SA-AKI,这些标志物对于开发靶向治疗和设计 AKI 患者的临床试验至关重要,以实现早期急性肾损伤的检测<sup>[8]</sup>。近年来的研究表明,新型生物标志物尿胰岛素样生长因子结合蛋白-7(insulin-like growth factor binding protein-7, IGFBP-7)和金属蛋白酶组织抑制剂-2(tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2)可用于早期诊断 SA-AKI<sup>[9-10]</sup>。现分析尿 IGFBP-7 和 TIMP-2 对脓毒症患者并发 AKI 的早期诊断价值,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2020 年 1 月—2021 年 12 月山西省人民医院急诊科监护室确诊为脓毒症的患者 58 例作为研究对象。并根据改善全球肾脏预后组织(KDIGO)指南分为脓毒症 AKI 组 22 例,脓毒症非 AKI 组 36 例。本研究经医院伦理委员会批准[(2019)省医科伦审字第 27 号],患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①年龄 $\geq 18$ 岁;②既往无肾脏肿瘤、先天性肾脏畸形、急慢性肾小球肾炎或肾盂肾炎等肾脏疾病病史;③入院后诊断为脓毒症,且 72 h 内未发生死亡的患者。(2)排除标准:①既往有血液净化史;②既往有肾脏疾病病史;③无法配合的精神疾病患者;④临床相关资料有缺项者;⑤无尿或者少尿,无法留取足够尿液者。

## 1.3 观察指标与方法

1.3.1 尿 IGFBP-7、TIMP-2 测定:收集入组患者 0 h、24 h、48 h、72 h 尿液标本。尿液标本为患者清洁中段尿液 10 ml,离心收集上层清液。采用杭州联科生物技术有限公司的 ELISA 试剂盒检测尿 IGFBP-7、TIMP-2 水平。

1.3.2 血清肌酐水平测定:收集入组患者 0 h、24 h、48 h、72 h 静脉血标本。取血液标本 1.5 ml,由德国 Eppendorf 公司全自动生化仪检测血肌酐(serum creatinine, SCr)值。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件包进行数据分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验;非正态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,2 组比较采用两独立样本秩和检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用独立样本  $\chi^2$  检验;采用重复测量方差分析各个指标与脓毒症急性肾损伤的相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC)及 ROC 曲线下面积(AUC)预测尿 IGFBP-7 及 TIMP-2 诊断 AKI 的价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组临床资料比较 2 组患者性别、年龄、发病时长、血压、基础疾病、感染部位、C-反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)等比较差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ),见表 1。

2.2 2 组 SCr、尿 IGFBP-7、尿 TIMP-2 水平比较 与脓毒症非 AKI 组比较,AKI 组各时点 SCr、尿 IGFBP-7、尿 TIMP-2 均升高( $P < 0.01$ ),且在 48 h 内升高后呈下降趋势( $P < 0.01$ ),见表 2。

2.3 SCr、尿 IGFBP-7、尿 TIMP-2 相关性分析 SCr 与尿 IGFBP-7、尿 TIMP-2 均呈显著正相关( $r/P = 0.680/ <0.001, 0.392/0.002$ ),尿 IGFBP-7 与尿 TIMP-2 呈正相关( $r/P = 0.618/ <0.001$ )。

2.4 尿 IGFBP-7 及 TIMP-2 对脓毒症急性肾损伤的预测价值 绘制 0 h 的 SCr、尿 IGFBP-7、TIMP-2、IGFBP-7/TIMP-2 的 ROC 曲线,结果显示,SCr、尿 IGFBP-7、TIMP-2 及 IGFBP-7/TIMP-2 预测脓毒症急性肾损伤的 AUC 分别为 0.586、0.907、0.738、0.914,尿 IGFBP-7、

IGFBP-7/TIMP-2 优于 SCr ( $Z/P = 4.117 / < 0.001$ 、 $4.196 / < 0.001$ )；尿 IGFBP-7、IGFBP-7/TIMP-2 优于 TIMP-2 ( $Z/P = 2.663 / 0.008$ 、 $3.378 / 0.001$ )，见表 3、图 1。

表 1 脓毒症非 AKI 组与 AKI 组患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between sepsis AKI group and non AKI group patients

项 目	非 AKI 组 (n = 36)	AKI 组 (n = 22)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
男[例(%)]	18(50.00)	12(54.54)	0.113	0.737
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	67.08 $\pm$ 12.29	64.18 $\pm$ 12.01	0.880	0.383
发病时长( $\bar{x} \pm s$ , h)	53.94 $\pm$ 38.00	56.46 $\pm$ 39.52	0.240	0.811
收缩压( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)	112.81 $\pm$ 20.77	117.27 $\pm$ 17.40	0.843	0.403
基础疾病[例(%)]				
高血压	12(33.33)	6(27.27)	0.234	0.628
糖尿病	6(16.67)	4(18.18)	0.022	0.882
高血压合并糖尿病	8(22.22)	2(9.09)	1.650	0.199
感染部位[例(%)]			2.397	0.494
肺部	2(5.56)	4(18.18)		
泌尿	14(38.89)	8(36.36)		
肝胆	8(22.22)	4(18.18)		
其他	12(33.33)	6(27.27)		
CRP(mg/L) *	170(60,205)	198(134,238)	1.828	0.067
WBC( $\times 10^9/L$ ) *	13.57 (6.80,23.00)	17.06 (6.11,36.77)	0.577	0.564

注：\* 为  $M(Q_1, Q_3)$ 。

表 2 脓毒症非 AKI 组与 AKI 组各时间点 SCr、尿 IGFBP-7、尿 TIMP-2 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of SCr, urinary IGFBP-7, and urinary TIMP-2 levels at different time points between the AKI group and non AKI group with sepsis

组 别	时 间	SCr( $\mu\text{mol/L}$ )	IGFBP-7( $\mu\text{g/L}$ )	TIMP-2( $\mu\text{g/L}$ )
非 AKI 组 (n = 36)	0 h	87.50 $\pm$ 13.94	10.89 $\pm$ 1.05	2.83 $\pm$ 0.34
	24 h	85.78 $\pm$ 16.88	10.70 $\pm$ 1.28	2.81 $\pm$ 0.39
	48 h	85.36 $\pm$ 15.89	10.37 $\pm$ 1.27	2.80 $\pm$ 0.31
	72 h	79.31 $\pm$ 15.83	10.34 $\pm$ 1.30	2.84 $\pm$ 0.39
AKI 组 (n = 22)	0 h	95.68 $\pm$ 19.28	13.15 $\pm$ 1.42	3.19 $\pm$ 0.45
	24 h	161.32 $\pm$ 44.34 <sup>a</sup>	18.93 $\pm$ 3.32 <sup>a</sup>	3.67 $\pm$ 0.38 <sup>a</sup>
	48 h	253.18 $\pm$ 75.61 <sup>a</sup>	21.82 $\pm$ 4.17 <sup>a</sup>	4.40 $\pm$ 0.64 <sup>a</sup>
	72 h	188.55 $\pm$ 58.75 <sup>a</sup>	16.86 $\pm$ 2.72 <sup>a</sup>	3.91 $\pm$ 0.42 <sup>a</sup>
F/P 非 AKI 组内值		5.425 / < 0.005	4.633 / < 0.005	0.123 / > 0.005
F/P AKI 组内值		59.622 / < 0.001	38.301 / < 0.001	36.356 / < 0.001
F/P 入组后不同时间值		147.848 / < 0.001	330.849 / < 0.001	136.777 / < 0.001

注：与非 AKI 组同时点比较，<sup>a</sup>  $P < 0.01$ 。

表 3 SCr、尿 IGFBP-7 及 TIMP-2 对脓毒症急性肾损伤早期诊断价值比较

Tab. 3 Comparison of Early Diagnostic Value of SCr, Urinary IGFBP-7, and TIMP-2 in Sepsis with Acute Renal Injury

变 量	Cut-off 值	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	Youden 指数
SCr	111.500 $\mu\text{mol/L}$	0.586(0.429 ~ 0.742)	0.227	1.000	0.227
尿 IGFBP-7	12.090 $\mu\text{g/L}$	0.907(0.824 ~ 0.990)	0.864	0.833	0.697
尿 TIMP-2	2.975 $\mu\text{g/L}$	0.738(0.607 ~ 0.869)	0.818	0.639	0.457
尿 IGFBP-7/TIMP-2		0.914(0.830 ~ 0.998)	0.809	0.833	0.742

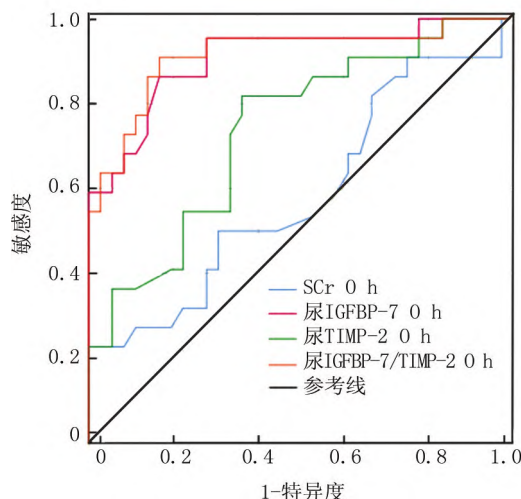


图 1 SCr、尿 IGFBP-7、尿 TIMP-2 诊断脓毒症 AKI 的 ROC 曲线  
Fig. 1 ROC curve of SCr, urinary IGFBP-7, and urinary TIMP-2 in diagnosing sepsis AKI

### 3 讨 论

2016 年国际指南中脓毒症的重新定义强调了器官功能障碍在脓毒症病理生理学中的重要性<sup>[11]</sup>。肾脏是脓毒症最早损伤的器官之一，大约 2/3 的脓毒性休克患者会发生 AKI，其发病率和病死率高，早期预防和识别对于改善脓毒症危重患者的预后至关重要<sup>[12]</sup>。目前，临床上诊断脓毒症 AKI 时，主要依赖尿量和 SCr 这 2 项生物指标，然而通过尿量和 SCr 对急性肾损伤的早期诊断存在一定的局限性<sup>[13]</sup>，不能及时给予治疗。有研究发现，新型生物标志物尿 IGFBP-7 和 TIMP-2 是急性肾损伤的良好预测指标<sup>[14]</sup>。

相关研究表明，炎症反应、缺血、氧化应激、药物和毒素等都可以引起肾小管上皮细胞损伤，受损的肾小管上皮细胞可能释放 TIMP-2 和 IGFBP-7，在感染性或缺血性损伤时发出肾脏应激警告信号<sup>[15-16]</sup>。尿 IGFBP-7 和 TIMP-2 作为肾损伤早期应激的标志物，具有保护肾脏细胞，避免细胞分裂、坏死或凋亡的作用<sup>[15]</sup>。在脓毒症或缺血性肾损伤的情况下，肾小管上皮细胞已被证明经历 G1 细胞周期阻滞，G1 期细胞周期停滞可能是细胞保护机制，防止肾损伤进一步加重<sup>[17-18]</sup>。IGFBP-7 和 TIMP-2 都可诱导 G1 细胞周期阻滞，防止

细胞在潜在损伤时分裂,故 IGFBP-7 和 TIMP-2 被称为“细胞周期阻滞生物标志物”<sup>[19]</sup>。IGFBP-7 和 TIMP-2 还可充当“警报”蛋白质,对相邻细胞产生旁分泌效应<sup>[20]</sup>,是急性肾损伤的早期反应机制。但这 2 种生物标志物在 SA-AKI 的作用机制尚不完全清楚。本研究表明,与非 AKI 组比较,AKI 组患者在 0 h、24 h、48 h、72 h 各时间点尿 IGFBP-7、TIMP-2 水平明显增高,并且随着急性肾损伤的加重,在 48 h 内尿 IGFBP-7、TIMP-2 水平也逐渐升高,证实了可以通过检测尿 IGFBP-7 和 TIMP-2 来预测 SA-AKI 的发生。

本研究通过 ROC 曲线分析发现,在 SA-AKI 的 0 h 时 SCr 尚无明显变化,而尿 IGFBP-7、TIMP-2 已有升高,表明尿 IGFBP-7、尿 TIMP-2、尿 IGFBP-7/TIMP-2 均能早期预测脓毒症急性肾损伤的发生,其中尿 IGFBP-7、尿 IGFBP-7/TIMP-2 联合检测具有更好的预测能力,与国外的研究一致<sup>[21]</sup>。另有研究报道在预测中重度急性肾损伤方面,TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积也优于所有其他已知生物标志物或生物标志物组合<sup>[22]</sup>。Xie 等<sup>[23]</sup>进行的一项队列研究结果显示,两者乘积在重症监护病房 AKI 患者的不良预后风险预测中也有较高的特异度,也可以作为 AKI 患者的预后生物标志物。

目前国内关于 SA-AKI 患者的尿 TIMP-2 及 IGFBP-7 的研究报道并不多,而本研究通过对国内 58 例脓毒症患者的 SCr、尿 IGFBP-7、TIMP-2 进行分析,证实了尿 IGFBP-7、尿 TIMP-2、尿 IGFBP-7/TIMP-2 具有较高的敏感度和特异度,可以作为早期预测脓毒症急性肾损伤发生的指标。但本研究尚有不足之处,纳入的病例样本量较少,因此随着医学技术的进步和相关研究的不断深入,尿 IGFBP-7 和 TIMP-2 在未来能否取代尿量和 SCr,作为 SA-AKI 早期诊断的生物标志物,还需要大样本量的临床试验研究来验证;同时尿 IGFBP-7 和 TIMP-2 在 SA-AKI 方面的作用机制有待进一步深入研究。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

郭佩:试验设计与实施,论文撰写;刘文操:技术指导,论文修改;刘燕、杜贤荣、武娟:实施试验,分析数据;刘泽鹏:收集、整理数据;李彩霞:获取研究经费,技术支持、指导,文章修改

**参考文献**

[1] 杨倩,曹伟,吕迪宇,等. 尿基质金属蛋白酶组织抑制剂-2 和胰岛素样生长因子结合蛋白-7 在脓毒症致 AKI 中的早期诊断价值[J]. 中华急诊医学杂志,2020,29(9):1167-1172. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.09.006.  
Yang Q, Cao W, Lyu DY, et al. Advances in the clinical value of tissue inhibitors of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor

binding protein 7 in sepsis associated-acute kidney injury[J]. Chin J Emerg Med,2020,29(9):1167-1172. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.09.006.  
[2] Shum HP, Kong HH, Chan KC, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: A single-center study on its incidence, clinical characteristics, and outcome predictors [J]. Ren Fail,2016,38(5):706-716. DOI:10.3109/0886022X.2016.1157749.  
[3] Kataria Y. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults [J]. Ann Clin Biochem,2017,54(3):416. DOI:10.1177/0004563217693559.  
[4] Chvojka J, Sykora R, Karvunidis T, et al. New developments in septic acute kidney injury [J]. Physiol Res,2010,59(6):859-869. DOI:10.33549/physiolres.931936.  
[5] Lameire NH, Bagga A, Cruz D, et al. Acute kidney injury: An increasing global concern [J]. Lancet,2013,382(9887):170-179. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60647-9.  
[6] Redahan L, Murray PT. Biomarkers of drug-induced kidney injury [J]. Curr Opin Crit Care,2017,23(6):463-469. DOI:10.1097/MCC.0000000000000464.  
[7] Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: Diagnosis and diagnostic workup [J]. Crit Care,2016,20(1):299. DOI:10.1186/s13054-016-1478-z.  
[8] Rimmelé T, Kellum JA. Clinical review: Blood purification for sepsis [J]. Crit Care,2011,15(1):205. DOI:10.1186/cc9411.  
[9] 蒋伟,郑瑞强. 金属蛋白酶组织抑制剂-2 联合胰岛素样生长因子结合蛋白 7 对脓毒症相关性急性肾损伤的临床应用价值研究进展 [J]. 中华危重病急救医学,2022,34(1):105-109. DOI:10.3760/cma.j.cn121430-20210624-00123.  
Jiang W, Zheng RQ. Advances in the clinical value of tissue inhibitors of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor binding protein 7 in sepsis associated-acute kidney injury [J]. Chin Crit Care Med,2022,34(1):105-109. DOI:10.3760/cma.j.cn121430-20210624-00123.  
[10] Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury [J]. Critical Care,2013,17:R25. DOI:10.1186/cc12503.  
[11] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA,2016,315(8):801-810. DOI:10.1001/jama.2016.0287.  
[12] Fan W, Ankawi G, Zhang J, et al. Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice [J]. Clin Chem Lab Med.2019;57(5):567-576. DOI:10.1515/ccm-2018-0776.  
[13] Hoste EA, Bagshaw SM, 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. DOI:10.1007/s00134-015-3934-7.  
[14] Schieferl J, Lichteneggerl P, Gabriela A, et al. Urinary [TIMP-2] × [IGFBP-7] for predicting acute kidney injury in patients undergoing orthotopic liver transplantation [J]. BMC Nephrology,2019,20(1):269. DOI:10.1186/s12882-019-1456-1.  
[15] Emler DR, Pastor-Soler N, Marciszyn A, et al. Insulin-like growth fac-

- tor binding protein 7 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2: Differential expression and secretion in human kidney tubule cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 312 (2): F284-F296. DOI: 10.1152/ajprenal.00271.2016.
- [16] 李吉明, 艾克柏尔·阿布都热合曼, 殷富康, 等. 基于决策曲线分析血清 Ang-2、IL-35 与重症脓毒症患者合并急性肾损伤的相关性[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(4): 404-409. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.014.
- Li JM, Akbar A, Yin FK, et al. Correlation analysis of serum Ang-2, IL-35 and acute kidney injury in severe sepsis patients based on decision curve [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2022, 21(4): 404-409. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.014.
- [17] 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. DOI: 10.1111/apha.12764.
- [18] 徐涛, 秦聪, 张杰. 脓毒性急性肾损伤和急性肺损伤的分子机制及治疗新进展 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(1): 94-100. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.01.023.
- Xu T, Qin C, Zhang J. Molecular mechanism and treatment of septic acute kidney injury and acute lung injury [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2019, 18(1): 94-100. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.01.023.
- [19] Wang X, Rojas-Quintero J, Wilder J, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 promotes polymorphonuclear neutrophil (PMN) pericellular proteolysis by anchoring matrix metalloproteinase-8 and -9 to PMN surfaces [J]. *J Immunol*, 2019, 202(11): 3267-3281. DOI: 10.4049/jimmunol.1801466.
- [20] Patrick M, Honore MD, Nguyen BH, et al. Urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7 for risk stratification of acute kidney injury in patients with sepsis [J]. *Critical Care Medicine*, 2016, 44(10): 1851-1860. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001827.
- [21] Nussbag C, Rupp C, Schmitt F, et al. Cell cycle biomarkers and soluble urokinase-type plasminogen activator receptor for the prediction of sepsis-induced acute kidney injury requiring renal replacement therapy: A prospective, exploratory study [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(12): e999-e1000. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004042.
- [22] Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): R25. DOI: 10.1186/cc12503.
- [23] Xie Y, Ankawi G, Yang B, et al. Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP-2) · IGF-binding protein-7 (IGFBP7) levels are associated with adverse outcomes in patients in the intensive care unit with acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2019, 95(6): 1486-1493. DOI: 10.1016/j.kint.2019.01.020.

(收稿日期: 2022-11-11)

(上接 729 页)

- [13] Sun JK, Liu Y, Zou L, et al. Acute gastrointestinal injury in critically ill patients with COVID-19 in Wuhan, China [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(39): 6087-6097. DOI: 10.3748/wjg.v26.i39.6087.
- [14] Dumic I, Nordin T, Jecmenica M, et al. Gastrointestinal tract disorders in older age [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 2019: 6757524. DOI: 10.1155/2019/6757524.
- [15] Hiengrach P, Panpetch W, Chindamporn A, et al. Macrophage depletion alters bacterial gut microbiota partly through fungal overgrowth in feces that worsens cecal ligation and puncture sepsis mice [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 9345. DOI: 10.1038/s41598-022-13098-0.
- [16] Li H, Lu J, Li H, et al. Association between nutrition support and acute gastrointestinal injury in critically ill patients during the first 72 hours [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(1): 217-221. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.05.011.
- [17] Pohanka M. D-Lactic acid as a metabolite: Toxicology, diagnosis, and detection [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3419034. DOI: 10.1155/2020/3419034.
- [18] 苑昭奖, 冯雪亮, 尹兆强, 等. 乌司他丁对严重腹腔感染患者免疫状态及肠屏障功能的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(4): 382-386. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.04.014.
- Yuan ZJ, Feng XL, Yin ZQ, et al. Effect of ulinastatin on inflammatory reaction, immune status and intestinal barrier function in patients with severe celiac infection [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2018, 17(4): 382-386. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.04.014.
- [19] Li J, Ren Y, Gao C, et al. Evaluation of fecal calprotectin, D-lactic acid and bedside gastrointestinal ultrasound image data for the prediction of acute gastrointestinal injury in sepsis patients [J]. *Front Med Technol*, 2021, 3: 733940. DOI: 10.3389/fmed.2021.733940.
- [20] Zhang L, Wang F, Wang J, et al. Intestinal fatty acid-binding protein mediates atherosclerotic progress through increasing intestinal inflammation and permeability [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 5205-5212. DOI: 10.1111/jcmm.15173.
- [21] Seilitz J, Edström M, Kasim A, et al. Intestinal fatty acid-binding protein and acute gastrointestinal injury grade in postoperative cardiac surgery patients [J]. *J Card Surg*, 2021, 36(6): 1850-1857. DOI: 10.1111/jocs.15430.

(收稿日期: 2023-02-18)