

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.04.015

## 尿液[TIMP-2]·[IGFBP-7]预测脓毒症患儿急性肾损伤的可行性研究

肖琴<sup>1</sup>,郑静<sup>1</sup>,闫军<sup>2△</sup>

(1.四川省成都市妇女儿童中心医院 PICU 610091;2.重庆市九龙坡区人民医院儿科 400050)

**[摘要]** **目的** 探讨尿液中金属蛋白酶组织抑制因子-2(TIMP-2)及胰岛素样生长因子结合蛋白-7(IGFBP-7)水平变化预测脓毒症患儿急性肾损伤(AKI)发生的可行性和准确性。**方法** 纳入2014年3月至2017年3月成都市妇女儿童中心医院儿童重症医学科(PICU)收治的脓毒症患儿174例,以及健康对照儿童30例(对照组)。于入PICU前7d每天8:00时抽取空腹静脉血检测血清肌酐(SCr)水平;每天8:00、20:00时留取新鲜尿液检测TIMP-2及IGFBP-7水平。依据2012年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)标准诊断AKI,进而将脓毒症患儿分为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)分析患儿AKI诊断前12、24、36、48h尿液中[TIMP-2]·[IGFBP-7]对AKI的预测价值。**结果** 174例脓毒症患儿入PICU前7d内共52例(29.89%)诊断AKI。非AKI组与对照组尿中[TIMP-2]·[IGFBP-7]水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。AKI诊断前12、24、36h尿中[TIMP-2]·[IGFBP-7]水平较入PICU时明显升高( $P<0.01$ );尿液中[TIMP-2]·[IGFBP-7]水平升高预测其后12、24、36h时AKI发生的AUC分别为0.967(95%CI:0.946~0.989)、0.898(95%CI:0.844~0.951)、0.748(95%CI:0.669~0.827),均差异有统计学意义( $P<0.01$ )。**结论** 脓毒症患儿尿液中TIMP-2及IGFBP-7水平升高可较为准确地预测AKI的发生。

**[关键词]** 急性肾损伤;分子标志物;金属蛋白酶组织抑制因子-2;胰岛素样生长因子结合蛋白-7;脓毒症

**[中图分类号]** R725 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)04-0482-04

## Study on feasibility of urinary TIMP-2 and IGFBP-7 for predicting acute kidney injury in pediatric patients with sepsis

XIAO Qin<sup>1</sup>, ZHENG Jing<sup>1</sup>, YAN Jun<sup>2△</sup>

(1. PICU, Chengdu Municipal Women and Children Central Hospital, Chengdu, Sichuan 610091 China;

2. Department of Pediatrics, Chongqing Jiulongpo Distric People's Hospital, Chongqing 400050, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the feasibility and accuracy of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2(TIMP-2) and insulin-like growth factor binding protein-7(IGFBP-7) for predicting acute kidney injury(AKI) occurrence in pediatric patients with sepsis. **Methods** A total of 174 pediatric patients with sepsis in PICU of Chengdu Municipal Women and Children Central Hospital and 30 healthy control children(control group) from March 2014 to March 2017 were included. Fasting venous blood was collected at 8:00 every morning during 7 d before admitting to PICU for detecting serum SCr level; fresh urine sample was taken at 8:00 am and 20:00 pm, for detecting TIMP-2 and IGFBP-7 levels. The AKI was diagnosed according to KDIGO criteria in 2012. Thus the septic children patients were divided into the AKI group and non-AKI group. The receiver operating characteristic(ROC) curve and the area under the curve(AUC) were adopted to analyze the predictive value of TIMP-2 and IGFBP-7 at 12, 24, 36, 48 h before diagnosis for AKI. **Results** Within 7 d in 174 children cases admitting to PICU, 52 cases(29.89%) were diagnosed as AKI. The TIMP-2 and IGFBP-7 levels had no statistical difference between the non-AKI group and control group( $P>0.05$ ). Urinary TIMP-2 and IGFBP-7 levels at 12, 24, 36 h before diagnosing AKI were significantly increased compared with those at admitting to PICU( $P<0.01$ ); AUC of urinary TIMP-2 and IGFBP-7 levels for predicting AKI occurrence within following 12, 24, 36 h were 0.967(95% CI: 0.946-0.989), 0.898(95% CI: 0.844-0.951) and 0.748(95% CI: 0.669-0.827) respectively, the difference was statistically significant( $P<0.01$ ). **Conclusion** The urinary TIMP-2 and IGFBP-7 increase can more accurately predict AKI occurrence in pediatric patients with sepsis.

**[Key words]** acute kidney injury; molecular marker; tissue inhibitor of metalloproteinase-2; insulin-like growth factor binding protein-7; sepsis

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是脓毒症的最常见并发症之一,发生率为30%~50%,其可增加脓症患者肾替代治疗(renal replacement therapy, RRT)、慢性肾脏疾病和死亡的风险<sup>[1-2]</sup>。近年来,早期预测或诊断脓毒症相关AKI成为研究热点,这对于早期干预保护肾功能、改善患者预后具有重要意义<sup>[3]</sup>。有研究发现,尿液中细胞周期阻滞因子金属蛋白酶组织抑制因子-2(tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2)及胰岛素样生长因子结合蛋白-7(insulin-like growth factor binding protein-7, IGFBP-7)可较准确的预测心脏等大手

术患者AKI的发生<sup>[4-5]</sup>。然而,[TIMP-2]·[IGFBP-7]预测儿童脓毒症AKI的相关研究报道较少。因此,本研究拟探索尿液中[TIMP-2]·[IGFBP-7]水平预测脓毒症患儿AKI发生的可行性及准确性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究连续前瞻性地纳入了成都市妇女儿童中心医院儿童重症医学科(pediatric intensive care unit, PICU)于2014年3月至2017年3月收治的脓毒症患儿174例,年龄1~12岁,其中男102例,女72例。(1)AKI的诊断:本研究依

据改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)2012年发布的指南标准,即48h内血清肌酐(serum creatinine, SCr)增幅大于或等于26.50 μmol/L,或SCr大于或等于基础水平的1.5倍,或尿量小于0.50 mL·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>持续超过6h。(2)脓毒症诊断:纳入本研究的患儿依据儿童脓毒症定义诊断标准(2005年)确诊为脓毒症<sup>[6]</sup>,即脓毒症是由于感染引起的全身炎症反应综合征并伴有以下两项或以上症状(其中①或④至少具备1项),①核心体温大于38.50℃或小于36.00℃;②心动过速,在排除外界刺激、疼痛或药物作用下心率超过同年龄儿童正常值2个标准差以上或难以解释的持续性心率增快0.50~4.00h,或在排除药物、迷走神经反射、先心病等因素后1岁以下患儿出现心动过缓,心率低于同年龄儿童心率的第10百分位数以下,或难以解释的持续心率减慢超过0.50h;③呼吸频率大于同年龄儿童正常值的2个标准差以上,或因急性病情需机械通气并排除麻醉药及肌松药的作用;④白细胞升高或下降,或未成熟中性粒细胞大于10%。(3)排除标准:进入PICU时即诊断为AKI的患儿(血清SCr大于正常上限值1.50倍,或少尿大于6h,肾小球滤过率估计值小于60 mL·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>,或需要RRT),先天性肾脏发育畸形或急性肾小球肾炎、肾盂肾炎、肾脏肿瘤等肾脏原发疾病的患儿。进入PICU 24h内即发生AKI或死亡的患儿,以及PICU停留时间短于24h的患儿。将174例脓毒症患儿是否发生AKI分为AKI组(52例,其中男29例、女23例)和非AKI组(122例,其中男73例、女49例);另外,纳入30例健康体检儿童作为对照组(男18例,女12例)。研究方案获得医院伦理委员会批准,并获得监护人知情签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 实验室检测 患儿每天8:00、20:00时留取新鲜尿液。尿液离心后提取上清液,采用ELISA法检测TIMP-2及IGFBP-7水平。根据既往研究报道,将TIMP-2及IGFBP-7检测浓度做乘积后除以1000,转化为国际通用单位(ng/mL)<sup>2</sup>/1000<sup>[4]</sup>。患儿每天8:00时抽取空腹静脉血,送医院检验科(日立7600型全自动生化分析仪)检测血清SCr水平。对照组取其新鲜尿液及空腹静脉血,采用上述方法检测其TIMP-2、IGFBP-7及SCr水平。对照组儿童上述指标仅检测1次。

1.2.2 观察指标 (1)记录患儿的性别、年龄、原发疾病、入PICU前病程、基础SCr、[TIMP-2]·[IGFBP-7]基础水平等一般资料。(2)入PICU 7d内AKI的发生率。

1.3 统计学处理 数据采用SPSS21.0软件进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本t检验,多组间比较采用单因素方差分析。不符合正态分布的计量资料采用中位数及四分位数表示[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)],组间比较采用Wilcoxon或Kruskal-Wallis秩和检验。计数资料组间比

较采用行×列联表 $\chi^2$ 检验。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)评估尿TIMP-2及IGFBP-7对AKI的预测价值,根据约登指数(约登指数=敏感度+特异度-1)最大值时所对应的指标浓度计算最佳临界值。检验水准 $\alpha=0.05$ ,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症患儿AKI发生率及临床特征 174例脓毒症患儿中,入PICU后7d内共确定52例患儿发生AKI,发生率为29.89%。AKI组、非AKI组、对照组的年龄、性别构成比、体质质量指数(BMI)、入PICU时(对照组单次检测)的SCr、[TIMP-2]·[IGFBP-7]水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);AKI组[肺部感染34例(65.38%)、手足口病10例(19.23%)、颅内感染3例(5.77%)、消化系统感染5例(9.62%)]与非AKI组[肺部感染81例(66.39%)、手足口病17例(13.93%)、颅内感染15例(12.30%)、消化系统感染9例(7.38%)]原发疾病构成比比较,差异无统计学意义(P>0.05)。AKI组患儿入PICU前病程短于非AKI组(P<0.05),见表1。

2.2 两组患儿尿液中[TIMP-2]·[IGFBP-7]水平比较 AKI组患儿入PICU时[TIMP-2]·[IGFBP-7]水平为0.20[0.10, 0.36],在AKI明确诊断前48、36、24、12h其尿液中[TIMP-2]·[IGFBP-7]水平分别为0.23(0.11, 0.36)、0.55(0.22, 0.97)、1.10(0.57, 1.49)、1.53(0.88, 2.39),诊断前48h的[TIMP-2]·[IGFBP-7]水平与入PICU时的基础水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);而诊断前36、24、12h尿液中[TIMP-2]·[IGFBP-7]水平均高于入PICU时的基础水平(P<0.01)。非AKI组(因非AKI组未发生AKI,无法界定AKI发生前各时点的相应水平,测定非AKI患儿入PICU前6d内每天水平,以作为对照)患儿入住PICU时[TIMP-2]·[IGFBP-7]水平为0.21(0.08, 0.38)(ng/mL)<sup>2</sup>/1000,入住PICU前2、3、4、5、6d分别为0.21(0.10, 0.36)、0.18(0.11, 0.33)、0.26(0.11, 0.36)、0.23(0.10, 0.39)、0.20(0.10, 0.37),6d内尿液中[TIMP-2]·[IGFBP-7]水平与入PICU时基础水平比较,差异无统计学意义(P=0.612)。

2.3 尿液中[TIMP-2]·[IGFBP-7]水平预测脓毒症患儿AKI的ROC分析 以非AKI组患儿入PICU时尿液中[TIMP-2]·[IGFBP-7]基础水平为参照,ROC的AUC分析评价AKI诊断前48、36、24、12h4个时间点尿液中[TIMP-2]·[IGFBP-7]水平对AKI的预测价值,见表2、图1。诊断前36、24、12h时间点以[TIMP-2]·[IGFBP-7]=0.30、2.00(ng/mL)<sup>2</sup>/1000时的敏感性和特异性,见表3。

表1 各组对象一般资料比较

项目	AKI组(n=52)	非AKI组(n=122)	对照组(n=30)	P
年龄[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ),岁]	6.00(4.00, 7.00)	5.00(3.00, 7.00)	5.00(3.00, 7.00)	0.975
性别(男/女, n/n)	29/23	73/49	18/12	0.874
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	17.60±1.66	17.86±1.82	17.65±2.00	0.660
入PICU时SCr( $\bar{x} \pm s$ , μmol/L)	42.23±10.82	44.17±13.24	44.65±9.42	0.570
入PICU时[TIMP-2]·[IGFBP-7][(ng/mL) <sup>2</sup> /1000, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	0.20(0.10, 0.36)	0.21(0.08, 0.38)	0.24(0.11, 0.48)	0.814
发病至入PICU时间( $\bar{x} \pm s$ , d)	6.31±2.10	8.09±2.31	—	0.001

—:此项无数据

表 2 脓毒症患儿尿液中 [TIMP-2] · [IGFBP-7] 水平对 AKI 的预测价值

项目	前 48 h	前 36 h	前 24 h	前 12 h
AUC[95%CI]	0.529(0.438~0.621)	0.748(0.669~0.827)	0.898(0.844~0.951)	0.967(0.946~0.989)
临界值(ng/mL)	—	0.41	0.40	0.53
敏感性(%)	—	61.50	90.40	98.10
特异性(%)	—	78.70	77.90	85.20

—: 诊断价值 AUC 无统计学意义, 不具备计算临界值及相应敏感性和特异性的条件

表 3 脓毒症患儿尿液中 [TIMP-2] · [IGFBP-7] 不同水平预测 AKI 的敏感性和特异性 (%)

时间	0.30 (ng/mL) <sup>2</sup> /1 000		2.00 (ng/mL) <sup>2</sup> /1 000	
	敏感性	特异性	敏感性	特异性
前 36 h	67.30	68.90	1.90	100.00
前 24 h	92.30	68.90	13.50	100.00
前 12 h	100.00	68.90	32.70	100.00

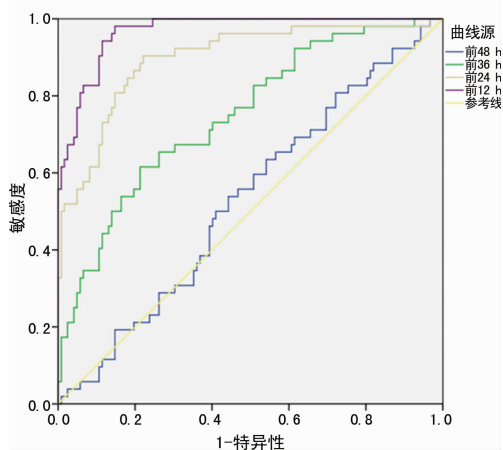


图 1 脓毒症患儿尿液 [TIMP-2] · [IGFBP-7] 对 AKI 诊断预测价值的 ROC 分析

2.4 脓毒症患儿 AKI 转归 52 例发生了 AKI 的脓毒症患儿中, 7 例 (13.46%) 需行 RRT, 2 例 (3.85%) 死亡。行 RRT 的患儿, 其 AKI 诊断前 36、24、12 h 的 [TIMP-2] · [IGFBP-7] 高于未行 RRT 的脓毒症 AKI 患儿相应时间点的水平, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 4 RRT 与非 RRT 患儿 [TIMP-2] · [IGFBP-7] 水平比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , (ng/mL)<sup>2</sup>/1 000]

组别	n	前 36 h	前 24 h	前 12 h
RRT 组	7	1.17(0.93, 1.46)	1.94(1.27, 2.94)	2.53(1.96, 2.84)
非 RRT 组	45	0.44(0.21, 0.81) <sup>a</sup>	0.78(0.54, 1.36) <sup>a</sup>	1.52(0.88, 2.34) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 RRT 组比较

### 3 讨 论

脓毒症患者并发 AKI 的风险较高, 可明显延长患者 ICU 停留时间、住院时间及死亡率<sup>[7]</sup>。对于 AKI 早期预测并预防其发生及进展是临床关注的热点问题<sup>[3,8]</sup>。近年来, 已开展大量研究探索了 AKI 早期预测分子标志物<sup>[9-10]</sup>。本研究结果发现, 脓毒症患儿在诊断 AKI 前其尿液中 TIMP-2 及 IGFBP-7 即有明显升高, ROC 分析显示 TIMP-2 及 IGFBP-7 升高可较为准确的预测其后 12、24、36 h 内 AKI 的发生。

当前, 肾脏损伤标准均以尿量和 SCr 的变化为诊断 AKI 的主要依据<sup>[11-12]</sup>。然而, 尿量和 SCr 作为反映肾脏功能的指标, 其存在滞后性的缺点, 并且无法分辨 AKI 的病因(肾前性

或肾性), 并且无法反映肾脏损伤的严重程度, 难以辅助判断患者预后<sup>[10]</sup>。肾小管细胞遭受损伤应激时, 其上皮细胞停滞于 G<sub>1</sub> 期, 细胞周期阻滞因子 [TIMP-2] · [IGFBP-7] 参与介导这一过程<sup>[13-14]</sup>。尿中 [TIMP-2] · [IGFBP-7] 水平增加, 可反映肾实质组织的损伤。本研究结果显示, AKI 患儿尿液中 TIMP-2 及 IGFBP-7 水平明显高于非 AKI 患儿, 而非 AKI 患儿尿液中 TIMP-2 及 IGFBP-7 水平与对照组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 提示在肾损伤中 TIMP-2 及 IGFBP-7 水平升高反应较为灵敏。

本研究发现, 在以 SCr 诊断 AKI 前 12、24、36 h, 脓毒症患儿尿液中 TIMP-2 及 IGFBP-7 即有明显升高。并且, ROC 分析显示, TIMP-2 及 IGFBP-7 升高对于预测 AKI 的发生具有较好的敏感性和特异性, 其中尤以 12 h 为最佳。BIHORAC 等<sup>[4]</sup>研究发现, [TIMP-2] · [IGFBP-7] 升高可预测 ICU 成年患者 12 h 内 AKI 的发生, 以预先确定的 0.30 (ng/mL)<sup>2</sup>/1 000 为临界值, 其敏感性和特异性分别为 92% 和 46%; 以 2.00 (ng/mL)<sup>2</sup>/1000 为临界值, 其敏感性和特异性分别为 37% 和 95%。本研究中发现, 以 0.30 (ng/mL)<sup>2</sup>/1 000 为临界值诊断 12 h 后 AKI 的敏感性和特异性分别为 100.00% 和 68.90%, 而 2.00 (ng/mL)<sup>2</sup>/1 000 为临界值的敏感性和特异性分别为 32.70% 和 100.00%。根据尤登指数计算得到临界值为 0.53 (ng/mL)<sup>2</sup>/1000, 其相应敏感性和特异性分别为 98.10% 和 85.20%。提示不同人群(儿童或成人)、不同病因、不同时间点, [TIMP-2] · [IGFBP-7] 升高的水平可能存在差异, 其预测 AKI 的敏感性和特异性也存在不同。

此外, 本研究中有 7 例需行 RRT 治疗的 AKI 患儿, 其 [TIMP-2] · [IGFBP-7] 水平高于未行 RRT 的患儿, 提示 [TIMP-2] · [IGFBP-7] 升高水平可能与患儿 AKI 损伤严重程度和预后密切相关。WESTHOFF 等<sup>[15]</sup>研究发现, [TIMP-2] · [IGFBP-7] 对于预测 AKI 后 RRT 及患儿死亡风险具有较好的价值。然而, 本研究中由于行 RRT 治疗的患儿及死亡患儿较少, 未能行进一步 ROC 分析, 这是本研究的局限性之处。

近期研究发现, 肾性 AKI 时肾组织及尿液中诸多较为特异性的蛋白水平上调, 可用于在分子水平鉴别肾性 AKI 和肾前性 AKI<sup>[16]</sup>。本团队及既往研究发现, 尿液中中性粒细胞明胶酶相关性脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL) 水平升高可较为准确的预测 AKI<sup>[17]</sup>。然而, NGAL 在中性粒细胞、气管、肺、心肌、血管内皮、结肠等组织细胞遭受创伤或应激时也可大量合成分泌<sup>[18-19]</sup>。脓毒症并存严重的全身炎症反应综合征, 会引起 NGAL 水平的变化, 这可能会对 NGAL 的预测阈值和准确性有一定干扰。本研究发现, 脓毒症患儿与对照组尿液中 [TIMP-2] · [IGFBP-7] 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 提示在脓毒症 AKI 中尿液中 [TIMP-2] · [IGFBP-7] 具有较好的特异性。

综上所述, 脓毒症患儿在诊断 AKI 前其尿液中 [TIMP-2] · [IGFBP-7] 水平即有明显升高, 尿液中 [TIMP-2] · [IGFBP-7] 水

平升高可较为准确地预测 AKI 的发生。

## 参考文献

- [1] BAGSHAW S M, UCHINO S, BELLOMO R A, 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.
  - [2] MOHRER D, LANGHAN M. Acute kidney injury in pediatric patients: diagnosis and management in the emergency department [J]. *Pediatr Emerg Med Pract*, 2017, 14(5): 1-24.
  - [3] MEERSCH M, SCHMIDT C, HOFFMEIER A, et al. Erratum to: Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(11): 1749-1755.
  - [4] BIHORAC A, CHAWLA L S, SHAW A D, et al. Validation of Cell-Cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(8): 932-939.
  - [5] GOCZE I, KOCH M, RENNER P, et al. Urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP7 early predict acute kidney injury after major surgery[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120863.
  - [6] GOLDSTEIN B, GIROIR B, RANDOLPH A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, 6(1): 2-8.
  - [7] SUTHERLAND S M, JI J, SHEIKHI F H, et al. AKI in hospitalized children: epidemiology and clinical associations in a National cohort[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(10): 1661-1669.
  - [8] CHAWLA L S, EGGERS P W, STAR R A, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(1): 58-66.
  - [9] MEDIC B, ROVCANIN B, VUJOVIC K S, et al. Evaluation of novel biomarkers of acute kidney injury: the possibilities and limitations[J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(19): 1981-1997.
  - [10] 刘华杰, 王平, 沈云琳, 等. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、肾损伤分子 1 和白介素 18 在诊断心肺分流术后急性肾损伤中的意义[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(6): 517-523.
  - [11] STEVENS P E, LEVIN A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11): 825-830.
  - [12] AKCAN-ARIKAN A, ZAPPITELLI M, LOFTIS L L, et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(10): 1028-1035.
  - [13] YANG Q H, LIU D W, LONG Y, et al. Acute renal failure during sepsis: Potential role of cell cycle regulation [J]. *J Infection*, 2009, 58(6): 459-464.
  - [14] 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): 25-30.
  - [15] WESTHOFF J H, TÖNSHOFF B, WALDHERR S, et al. Urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) • Insulin-Like growth Factor-Binding protein 7 (IGFBP7) predicts adverse outcome in pediatric acute kidney injury[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143628.
  - [16] XU K, ROSENSTIEL P, PARAGAS N, et al. Unique transcriptional programs identify subtypes of AKI[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(6): 1729-1740.
  - [17] 郑静, 何海兰, 张国英. 人中性粒细胞明胶酶相关性脂质运载蛋白对 ICU 儿童脓毒症致急性肾损伤的预测诊断价值[J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(2): 196-200.
  - [18] CHAKRABORTY S, KAUR S, GUHA S A. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1826(1): 129-169.
  - [19] 郝学超, 闵苏, 彭丽桦, 等. 血浆和尿 NGAL 浓度预测老年患者术后谵妄的准确性[J]. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(8): 922-925.
- (收稿日期: 2017-06-29 修回日期: 2017-09-06)
- 
- (上接第 481 页)
- 肺叶切除术 5 例[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2013, 29(8): 493-494.
- [10] 晋云鹏, 卢喜科, 张逊, 等. 单孔与三孔胸腔镜肺叶切除术的临床疗效对比[J]. *天津医药*, 2016, 44(1): 101-104.
  - [11] GUO Z, SHAO W, YIN W, et al. Analysis of feasibility and safety of complete video-assisted thoracoscopic resection of anatomic pulmonary segments under non-intubated anesthesia[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(1): 37-44.
  - [12] 王希文, 赵俊刚. 单孔胸腔镜肺癌根治术与传统三孔手术的对比分析[J]. *重庆医学*, 2016, 45(28): 3959-3961.
  - [13] CUI F, LIU J, LI S, et al. Tubeless video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) under non-intubated, intravenous anesthesia with spontaneous ventilation and no placement of chest tube postoperatively[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(8): 2226-2232.
  - [14] Gonzalez-Rivas D. Uniportal thoracoscopic surgery: from medical thoracoscopy to non-intubated uniportal video-assisted major pulmonary resections[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2016, 5(2): 85-88.
  - [15] 代小探, 宋平平, 张百江. 非气管插管在胸外科 VATS 中的应用[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(5): 312-316.
  - [16] LI S, LIU J, HE J, et al. Video-assisted transthoracic surgery resection of a tracheal mass and Reconstruction of trachea under non-intubated anesthesia with spontaneous breathing[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(3): 575-585.
- (收稿日期: 2017-06-27 修回日期: 2017-09-04)