

血浆中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白联合 SOFA 评分可用于预测急性肾损伤的预后

卢发菊* 陈永建 杨磊, 青海西宁 810000

青海省第五人民医院肾内科

摘要 目的: 探讨血浆中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白(pNGAL)联合序贯器官衰竭评估(SOFA)评分对接受持续肾脏替代治疗(CRRT)的重症急性肾损伤(AKI)患者 28 d 死亡的预测价值。方法: 回顾性分析 2017 年 1 月-2020 年 6 月在青海省第五人民医院行 CRRT 的 212 例重症 AKI 患者的临床资料,并根据 28 d 内生存情况,分为死亡组和生存组。收集所有患者血浆 pNGAL 水平并进行急性生理与慢性健康状况评估 II (APACHE II)评分和 SOFA 评分,采用 Pearson 检验分析血浆 pNGAL 水平与 APACHE II 评分及 SOFA 评分的相关性;采用多因素 Cox 比例风险模型分析患者死亡的独立危险因素。结果: 28d 内,212 例患者中死亡 64 例(30.19%),死亡组患者血浆 pNGAL 水平与 APACHE II、SOFA 评分呈正相关性($r=0.374, 0.381, P$ 均 <0.01)。血浆 pNGAL、SOFA 评分是 28d 内 AKI 患者死亡的独立危险因素(P 均 <0.05)。血浆 pNGAL 水平联合 SOFA 评分的 AUC 为 0.919(0.897~0.938),特异度为 72.85%,灵敏度为 100.0%。结论: 在行 CRRT 的重症 AKI 患者中,SOFA 评分联合血浆 pNGAL 水平对 28 d 内病死率有较高的预测价值。

关键词 急性肾损伤; 中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白; APACHE II 评分; SOFA 评分; 预后
中图分类号 R692.5 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210414

Prediction of acute kidney injury prognosis by serum neutrophil gelatinase associated lipocalin combined with SOFA score LU Fa-ju*, CHEN Yong-jian, YANG Lei. Department of Nephrology, the 5th Hospital of Qinghai Province, Xining 810000, China

Corresponding author: LU Fa-ju, E-mail: lufaj2j@163.com

Abstract Objective: To predict the 28-day mortality risk of severe acute kidney injury (AKI) patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT) by evaluating the neutrophil gelatinase associated lipocalin (pNGAL), acute physiology and chronic health assessment-II (APACHE II) score and sequential organ failure assessment (SOFA) score. Methods The clinical data of 212 patients with severe AKI in CRRT from January 2017 to June 2020 in our hospital were retrospectively analyzed. The patients were divided into death group and survival group according to whether they died within 28 days after prognosis. The multivariate Cox proportional hazards model was used to analyze the independent risk factors of death in critically ill AKI patients with CRRT. Results Within 28 days, 64 out of 212 patients died, with a mortality rate of 30.19%. The pNGAL was positively correlated with APACHE II score ($r=0.374, P<0.001$). There was a positive correlation between pNGAL and SOFA score ($r=0.381, P<0.001$). The results of three models showed that pNGAL and SOFA scores were the independent risk factors of AKI patients' death within 28 days ($P<0.05$). The AUC of pNGAL combined with SOFA score was 0.919 (0.897-0.938), the specificity was 72.85%, and the sensitivity was 100.0%. Conclusion: The pNGAL concentration and SOFA score are independent predictors of death within 28 days in severe AKI patients with CRRT, and the combination of them can further improve the accuracy of prediction.

Key words Acute kidney injury; Neutrophil gelatinase-associated lipid carrier protein; APACHE II score; SOFA score; Prognosis

急性生理与慢性健康状况评估 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分^[1]、序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA) 评分^[2]被广泛用于评估急性肾损伤(acute kidney injury, AKI) 患者预后^[3,4]。本研究比较血浆中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白(plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin, pNGAL)、

APACHE II 评分和 SOFA 评分对行 CRRT 的重症 AKI 患者 28 d 死亡风险的预测价值,报道如下。

资料与方法

一般资料 回顾性分析 2017 年 1 月-2020 年 6 月在青海省第五人民医院行持续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)的 212 例重

* 通信作者: 卢发菊, E-mail: lufaj2j@163.com, 青海省西宁市城东区为民巷 24 号

症 AKI 患者临床资料。纳入标准:①符合改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease Improving, Global Outcomes, KDIGO) 定义 AKI 诊断标准及 CRRT 适应证^[5];②年龄 > 18 岁;③住院时间 ≥ 48 h。排除标准:①既往 3 个月内发生急性心血管疾病患者;②入院前曾接受过肾切除术、肾移植和/或肾替代治疗的患者;③恶性肿瘤患者,肝或甲状腺疾病患者,行器官移植、接受免疫抑制剂治疗患者;④血糖、血压控制不佳患者;⑤慢性肾脏病 4 ~ 5 期患者。最终纳入 CRRT 的重症 AKI 患者 212 例(男 121,女 91),平均年龄(53.7 ± 4.2)岁,28 d 内死亡患者 64 例。本研究获得医院伦理委员会批准通过。

方法

1. 数据收集。

收集患者临床资料,包括年龄、性别、体重指数 (body mess index, BMI)、基础疾病(高血压、糖尿病、血脂异常、心血管疾病、慢性肾脏疾病、慢性阻塞性肺疾病);生命体征:机械通气、平均动脉压 (MAP)、心率(HR)、呼吸频率(RR)及最高体温;血液指标:钠离子(Na⁺)、钾离子(K⁺)、碳酸氢根离子(HCO₃⁻)、白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、血小板计数(PLA)、白蛋白(ALB)、血红蛋白(Hb)、尿素氮(BUN)、肌酐(sCr)、肾小球滤过率(GFR)及 pNGAL;APACHE II 评分,SOFA 评分;AKI 病因:脓毒症、肾毒素、缺血、手术、其他;空腹状态采集外周静脉血 15 mL,放入含有乙二胺四乙酸的试管中,30 min 内按照说明书使用 BioPorto Diagnostics 公司的 NGAL TestReagent 试剂盒,采用酶联免疫吸附测定 pNGAL 水平。APACHE II 评分是三个部分之和:急性生理评分、年龄评分及慢性健康评分,理论最高评分 71 分,分值越高表明预期病死率越高。SOFA 评分是六大系统总和,包括呼吸、心血管、肝、凝血、肾和神经系统各一项,评分均为 0 ~ 4 分,评分增加反映器官功能障碍恶化,理论最高评分 24 分。

2. CRRT 管理。

CRRT 启动根据患者病情、需求及指南决定,使

用国产血液透析机(型号:GZY01JHM-2028B)进行治疗。CRRT 原因包括:容量过度负荷、代谢性酸中毒、高钾血症、尿毒症、少尿等。CRRT 方案包括:通过颈内静脉、锁骨下静脉或股静脉进行持续静脉-静脉血液滤过。CRRT 初始血流量为 100 mL/min,随后增加到 150 mL/min。

统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件。计数资料用百分数(%)表示,采用 χ^2 检验。计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用独立样本 *t* 检验。采用 Med-cal 软件计算 pNGAL、APACHE II 评分及 SOFA 评分最佳截断值并转化为二分类变量。pNGAL 与 APACHE II 评分及 SOFA 评分相关性采用 Pearson 检验并计算 *r* 值。采用 GraphPad prism 7.00 绘制生存曲线。采用多因素 Cox 比例风险模型分析 CRRT 的重症 AKI 患者死亡的独立危险因素,计算 *HR*。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

pNGAL、APACHE II 评分及 SOFA 评分 ROC 曲线分析 根据 28 d 内患者是否发生死亡,对 pNGAL、APACHE II 评分及 SOFA 评分进行 ROC 曲线。3 项的 AUC 分别为 0.763、0.765、0.855;最佳截断值分别为 792.84 ng/mL、23 分、12 分,见图 1、表 1。

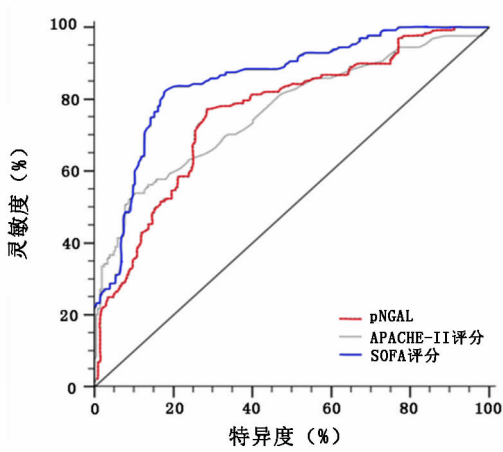


图1 pNGAL、APACHE II 评分及 SOFA 评分 ROC 曲线

表 1 pNGAL、APACHE II 评分及 SOFA 评分 ROC 曲线分析结果

变量	AUC (95% CI)	最佳截断值	SE	约登 指数	灵敏度 (%)	特异度 (%)	<i>P</i> 值
pNGAL	0.763 (0.713, 0.807)	792.84ng/mL	0.027	0.489	77.34	71.57	<0.01
APACHE II 评分	0.765 (0.716, 0.810)	23 分	0.028	0.436	53.91	89.71	<0.01
SOFA 评分	0.855 (0.813, 0.891)	12 分	0.021	0.644	82.03	82.35	<0.01

pNGAL 与 APACHE II 评分及 SOFA 评分相关性分析 pNGAL 与 APACHE II 评分呈正相关($r = 0.374, P < 0.01$); pNGAL 与 SOFA 评分呈正相关($r = 0.381, P < 0.01$)。

死亡组与生存组的临床资料比较 28 d 内,212 例患者中 64 例患者死亡,死亡率 30.19%。死亡组患者年龄、机械通气比例、HR、RR、血 Na^+ 、 K^+ 、WBC、CRP、sCr、pNGAL 及 $\text{pNGAL} \geq 792.84 \text{ ng/mL}$ 比例、APACHE II 评分及 $\text{APACHE II 评分} \geq 23$ 分比例、SOFA 评分及 $\text{SOFA 评分} \geq 12$ 分比例高于生存组(P 均 < 0.05);而 MAP、PLA、ALB、Hb 低于生存组(P 均 < 0.05),见表 2。

pNGAL、APACHE II 评分及 SOFA 评分不同分组的生存分析 pNGAL $\geq 792.84 \text{ ng/mL}$; APACHE II 评分 ≥ 23 分;SOFA 评分 ≥ 12 分组患者的 28 d 内病死率较高(P 均 < 0.01)。

多因素 Cox 比例风险模型分析重症 AKI 患者 28 d 内死亡风险 pNGAL、SOFA 评分是 28 d 内 AKI 患者死亡的独立危险因素(P 均 < 0.05),在模型 1 中 APACHE II 评分是 28d 内 AKI 患者死亡的独立危险因素($P < 0.05$),见表 3。

pNGAL 联合 SOFA 评分预测重症 AKI 患者 28d 内死亡的 ROC 曲线分析 pNGAL 联合 SOFA 评分的 AUC 为 0.919 (0.897 ~ 0.938),特异度为 72.85%,灵敏度为 100.0%,见图 2。

讨 论

在 ICU 中,重症 AKI 发病率高且迅速增加^[6],脓毒症患者中最常见^[7],重症 AKI 潜在发病机制似乎是肾脏缺血后再灌注,而该器官修复能力有限^[6]。在 ICU,重症 AKI 住院病死率平均为 36.4%^[8]。与本研究所报道的病死率(30.19%)相似。本研究证实 pNGAL 与 SOFA 评分可以较强预测行 CRRT 的重症 AKI 患者 28d 死亡风险。而 APACHE II 评分与患者预后无相关性。本研究中 SOFA 评分 AUC 高于 pNGAL,且在不同的 Cox 比例风险模型中其预测稳定性均较高。但血 pNGAL 数值在临床中更易于获得且成本低,其辅助评估价值可能让 CRRT 的重症 AKI 患者获益显著。本研究中 NGAL 的加入使得联合 SOFA 评分的 AUC 增加到 0.919(0.897 ~ 0.938)。表明可用 pNGAL 快速、早期筛查行 CRRT 的重症 AKI 患者,联合 SOFA 评分可提高预测准确度^[9~11]。Khwannimit 等^[9]研究表明,SOFA 评分是脓毒症患者在 ICU30 d 内死亡率

表 2 死亡组与生存组的临床资料比较

临床资料	死亡组 ($n = 64$)	生存组 ($n = 148$)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.6 $\pm$ 3.7	51.7 $\pm$ 3.2 *
男[例(%)]	36(56.3)	85(57.4)
BMI(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	22.9 $\pm$ 3.7	23.47 $\pm$ 4.16
基础疾病[例(%)]		
糖尿病	21(32.8)	36(24.3)
高血压	30(46.9)	56(37.8)
慢性肾脏疾病	11(17.2)	15(10.1)
心血管疾病	20(31.3)	36(24.3)
慢性阻塞性肺疾病	5(7.8)	6(4.1)
血脂异常	8(12.5)	12(8.1)
机械通气	47(73.4)	67(45.3) *
MAP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	69.1 $\pm$ 5.3	75.7 $\pm$ 5.1 *
HR(bpm, $\bar{x} \pm s$)	120.4 $\pm$ 8.1	100.1 $\pm$ 7.6 *
RR(rpm, $\bar{x} \pm s$)	25.5 $\pm$ 2.7	21.3 $\pm$ 2.9 *
最高体温($^{\circ}\text{C}$, $\bar{x} \pm s$)	37.1 $\pm$ 2.2	37.0 $\pm$ 2.1
Na^+ (mEq/L, $\bar{x} \pm s$)	141.2 $\pm$ 8.8	138.6 $\pm$ 8.5
K^+ (mEq/L, $\bar{x} \pm s$)	4.4 $\pm$ 1.7	4.0 $\pm$ 1.2
HCO_3^- (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	16.5 $\pm$ 5.6	17.4 $\pm$ 6.2
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	32.7 $\pm$ 3.9	39.7 $\pm$ 4.1 *
WBC($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	13.2 $\pm$ 3.7	11.5 $\pm$ 3.5 *
CRP(mg/dL, $\bar{x} \pm s$)	11.7 $\pm$ 4.4	10.3 $\pm$ 4.2 *
PLA($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	69.6 $\pm$ 9.9	83.8 $\pm$ 10.3 *
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	96.7 $\pm$ 22.9	112.4 $\pm$ 33.2 *
BUN(mg/dL, $\bar{x} \pm s$)	43.5 $\pm$ 10.7	45.5 $\pm$ 12.2
sCr(mg/dL, $\bar{x} \pm s$)	16.1 $\pm$ 7.2	12.5 $\pm$ 7.1 *
GFR(% , $\bar{x} \pm s$)	24.0 $\pm$ 7.0	23.6 $\pm$ 5.1
pNGAL(ng/mL , $\bar{x} \pm s$)	1385.5 $\pm$ 426.6	1004.2 $\pm$ 526.9 *
≥ 792.8	44(68.8)	49(33.1) *
< 792.84	20(31.3)	99(66.9)
APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	31.3 $\pm$ 9.1	24.3 $\pm$ 8.9 *
≥ 23 [分,例(%)]	40(62.5)	65(43.9) *
< 23 [分,例(%)]	24(37.5)	83(56.1)
SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	14.1 $\pm$ 3.4	10.8 $\pm$ 4.0 *
≥ 12 [分,例(%)]	47(73.4)	65(43.9) *
< 12 [分,例(%)]	17(26.6)	83(56.1)
AKI 病因[例(%)]		
脓毒症	43(67.2)	87(58.8)
肾毒素	3(4.7)	9(6.1)
缺血	6(9.4)	13(8.8)
手术	7(10.9)	18(12.2)
其他	5(7.8)	21(14.2)
CRRT 原因[例(%)]		
容量过度负荷	9(14.1)	16(10.8)
代谢性酸中毒	15(23.4)	26(17.6)
高钾血症	4(6.3)	17(11.5)
尿毒症	8(12.5)	23(15.5)
少尿	17(26.6)	40(27.0)
其他	11(17.2)	26(17.6)

注:与死亡组比较,* $P < 0.05$

表3 多因素 Cox 比例风险模型分析 28d 内死亡风险结果

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2 值	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
模型 1					
pNGAL(≥ 792.84 <i>vs</i> < 792.84)	0.358	0.075	22.614	1.430(1.234 ~ 1.658)	0.000
APACHE II 评分(≥ 23 <i>vs</i> < 23)	0.012	0.005	5.283	1.012(1.002 ~ 1.023)	0.022
SOFA 评分(≥ 12 <i>vs</i> < 12)	1.151	0.014	124.896	1.164(1.133 ~ 1.195)	0.000
模型 2					
pNGAL(≥ 792.84 <i>vs</i> < 792.84)	0.347	0.102	11.502	1.415(1.158 ~ 1.729)	0.001
APACHE II 评分(≥ 23 <i>vs</i> < 23)	0.008	0.007	1.608	1.008(0.995 ~ 1.022)	0.205
SOFA 评分(≥ 12 <i>vs</i> < 12)	0.153	0.019	65.483	1.166(1.123 ~ 1.210)	0.000
模型 3					
pNGAL(≥ 792.84 <i>vs</i> < 792.84)	0.215	0.087	6.037	1.239(1.044 ~ 1.471)	0.014
APACHE II 评分(≥ 23 <i>vs</i> < 23)	0.009	0.007	1.848	1.009(0.996 ~ 1.0222)	0.174
SOFA 评分(≥ 12 <i>vs</i> < 12)	0.141	0.019	54.245	1.152(1.109 ~ 1.196)	0.000

注:模型 1:加入年龄、性别、BMI、基础疾病(高血压、糖尿病、血脂异常心血管疾病、慢性肾脏疾病、慢性阻塞性肺疾病)。模型 2:在模型 1 基础上加入机械 MAP、通气比例、HR、RR、Na⁺、K⁺、WBC、CRP、PLA、ALB、Hb、sCr、MAP。模型 3:在模型 1 基础上加入 AKI 病因及 CRRT 原因

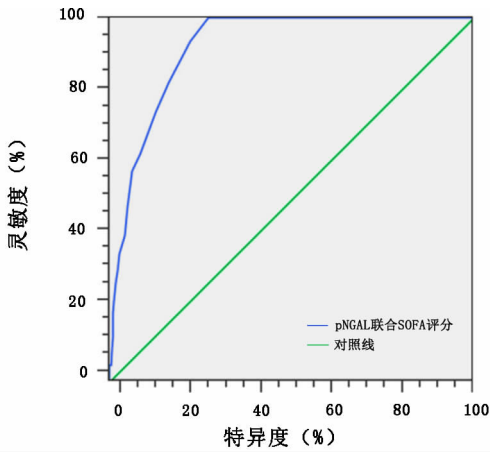


图2 pNGAL 联合 SOFA 评分 ROC 曲线

的良好预测指标,其 AUC 为 0.88。在 Tee 等^[10]研究中,证实 SOFA 评分是预测重症急性胰腺炎死亡风险的有效指标,AUC 为 0.76。Carbonell 等^[11]发现 SOFA 评分是一个能有效区分重症 AKI 患者的分类方法,并可以预测重症 AKI 患者一系列并发症。最近一项研究发现 SOFA 评分对预测重症 AKI 住院患者死亡率的优越性高于 APACHE II 评分、简化急性生理评分-II (simplified acute physiology score version II ,SAPS II)及急性肾小管坏死个体严重程度指数(acute tubular necrosis individual severity index , ATN-ISI),其 AUC 为 0.908^[12]。与上述研究结果相似,本研究证实 SOFA 评分是预测行 CRRT 的重症 AKI 患者 28d 内死亡的独立危险因素。而 APACHE II 评分与预后无相关性。SOFA 评分基于患者器官功能障碍程度,重症 AKI 是 ICU 患者最常见的器官

衰竭类型之一^[13],但 APACHE II 评分在预测器官衰竭方面表现较差。因此,SOFA 评分对重症 AKI 患者预后具有较高预测能力。

NGAL 是一种分子量为 25 kDa 的蛋白,在正常组织中低表达,在受损的上皮细胞中表达上调^[14]。最近研究结果证实各种病理条件下的肾组织和肾外组织中 NGAL 表达增加^[15]。在脓毒症诱导的小鼠模型中,NGAL 不仅在肾脏中表达增加,在其他器官如肺、肝、脾和气管中表达也增加^[16]。血 pNGAL 水平反映缺血-再灌注所造成的器官损伤程度^[17]。pN-GAL 本身刺激 NF- κ B 途径增加各种炎症分子表达^[18]。pNGAL 浓度增加本身可能会增加炎症级联反应,从而影响患者病死率。pNGAL 浓度反映 SOFA 评分尚未升高患者亚临床器官损害程度,可能有助于预测行 CRRT 的重症 AKI 患者死亡率。pNGAL 浓度升高可以出现在 sCr 浓度升高或排尿量下降之前^[19],这对于早期发现高死亡风险的重症 AKI 患者意义重大。研究表明,pNGAL 在脓毒症条件下很难作为是否发生 AKI 预测因子^[20]。本研究进一步将 pNGAL 与 SOFA 评分进行联合分析,其 AUC 为 0.919(0.897 ~ 0.938),高于单一的指标 AUC,表明联合指标预测行 CRRT 的重症 AKI 患者 28 d 内死亡风险效果更为显著。

综上所述,pNGAL 浓度与 SOFA 评分是行 CRRT 的重症 AKI 患者 28 d 内死亡的较强预测指标,二者联合可进一步提高预测准确度。但由于本研究的患者数量有限,其两者联合的预测价值还需要进一步进行研究。

参 考 文 献

- 1 Bahtouee M, Eghbali SS, Maleki N, et al. Acute physiology and chronic health evaluation II score for the assessment of mortality prediction in the intensive care unit; a single-centre study from Iran[J]. *Nurs Crit Care*, 2019, 24(6):375-380.
- 2 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.
- 3 Li J, Li Y, Sheng X, et al. Combination of mean platelet volume/platelet count ratio and the APACHE II score better predicts the short-term outcome in patients with acute kidney injury receiving continuous renal replacement therapy[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(2):479-489.
- 4 Trongtrakul K, Patumanond J, Kongsayreepong S, et al. Acute kidney injury risk prediction score for critically-ill surgical patients[J]. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1):140.
- 5 Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(2):294-309.
- 6 Vanmassenhove J, Veys N, Van BW. Prevention and conservative management of acute kidney injury[J]. *Minerva Urol Nefrol*, 2016, 68(1):58-71.
- 7 Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, et al. Sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Semin Nephrol*, 2015, 35(1):2-11.
- 8 Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(10):1692-1702.
- 9 Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V. Comparison of the accuracy of three early warning scores with SOFA score for predicting mortality in adult sepsis and septic shock patients admitted to intensive care unit[J]. *Heart Lung*, 2019, 48(3):240-244.
- 10 Tee YS, Fang HY, Kuo IM, et al. Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis1[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(7):e9654.
- 11 Carbonell N, Blasco M, Ferreres J, et al. Sepsis and SOFA score: related outcome for critically ill renal patients[J]. *Clin Nephrol*, 2004, 62(3):185-192.
- 12 Gong Y, Ding F, Zhang F, et al. Investigate predictive capacity of in-hospital mortality of four severity score systems on critically ill patients with acute kidney injury[J]. *J Investig Med*, 2019, 67(8):1103-1109.
- 13 Singh S, Patra AK, Pate IB, et al. Acute renal failure in the ICU setting; a prospective observational study[J]. *Med J Armed Forces India*, 2016;72(3):236-241.
- 14 da Rocha EP, Yokota LG, Sampaio BM, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is excellent predictor of acute kidney injury in septic elderly patients[J]. *Aging Dis*, 2018, 9(2):182-191.
- 15 Lippi G, Meschi T, Nouvenne A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cancer[J]. *Adv Clin Chem*, 2014, 64:179-219.
- 16 Paragas N, Qiu A, Zhang Q, et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time[J]. *Nat Med*, 2011, 17(2):216-222.
- 17 Fiorentino M, Tohme FA, Murugan R, et al. Plasma biomarkers in predicting renal recovery from acute kidney injury in critically ill patients[J]. *Blood Purif*, 2019, 48(3):253-261.
- 18 Bu DX, Hemdahl AL, Gabrielsen A, et al. Induction of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in vascular injury via activation of nuclear factor-kappaB[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(6):2245-2253.
- 19 Park HS, Kim JW, Lee KR, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury in sepsis patients in the emergency department[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495:552-555.
- 20 Ronco C, Legrand M, Goldstein SL, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: ready for routine clinical use? An international perspective[J]. *Blood Purif*, 2014, 37(4):271-285.

(2020-08-21 收稿 2021-07-24 修回)

(上接第 293 页)

- 12 Samuel S, Allison TA, Lee K, et al. Pharmacologic management of paroxysmal sympathetic hyperactivity after brain injury[J]. *J Neurosci Nurs*, 2016, 48(2):82-89.
- 13 Raithel DS, Ohler KH, Porto I, et al. Morphine: an effective abortive therapy for pediatric paroxysmal sympathetic hyperactivity after hypoxic brain injury[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2015, 20(4):335-340.
- 14 Tang Q, Wu X, Weng W, et al. The preventive effect of dexmedetomidine on paroxysmal sympathetic hyperactivity in severe traumatic brain injury patients who have undergone surgery: a retrospective study[J]. *Peer J*, 2017, 5:e2986.
- 15 Peng Y, Zhu H, Chen H, et al. Dexmedetomidine attenuates acute paroxysmal sympathetic hyperactivity[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40):69012-69019.
- 16 Schroepel TJ, Sharpe JP, Magnotti LJ, et al. Traumatic brain injury and β -blockers: not all drugs are created equal[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76(2):504-509.
- 17 Caldwell SB, Smith D, Wilson FC. Impact of paroxysmal sympathetic hyperactivity on nutrition management after brain injury: a case series[J]. *Brain Inj*, 2014, 28(3):370-373.
- 18 Lv LQ, Hou LJ, Yu MK, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the management of paroxysmal sympathetic hyperactivity after severe traumatic brain injury: a report of 6 cases[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011, 92(9):1515-1518.
- 19 谢翠英, 许汪斌. 阵发性交感神经过度兴奋的治疗进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2012, 5(26):166-167.

(2020-10-28 收稿 2021-06-21 修回)