

血清 miR-494 表达水平预测心脏术后 AKI 患儿的预后价值

吴日暖 吴用 杨丽霞 邓颖云 陈东旭

三亚市人民医院儿科 572000

通信作者: 吴日暖, Email: w13617570966@163.com

【摘要】 目的 探讨血清微小 RNA-494 (miR-494) 表达水平对心脏术后急性肾损伤 (AKI) 患儿的预后预测价值。方法 选择 2016 年 1 月至 2019 年 3 月三亚市人民医院收治的 116 例先天性心脏病 (先心病) 体外循环手术后并发 AKI 的患儿。所有患儿均于术后采用实时荧光定量聚合酶链反应 (RT-qPCR) 检测血清 miR-494 表达, 用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL) 及肾损伤分子-1 (KIM-1) 水平。根据 28 d 预后将患儿分为存活组和死亡组, 比较两组患儿一般资料及血清 miR-494、NGAL、KIM-1 水平。采用多因素 Logistic 回归分析心脏术后 AKI 患儿死亡的危险因素; 受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血清 miR-494、NGAL 及 KIM-1 水平预测心脏术后 AKI 患儿预后的价值; Pearson 相关性分析血清 miR-494 表达水平与 NGAL、KIM-1 的相关性。**结果** 116 例先心病体外循环手术后并发 AKI 患儿 28 d 死亡 27 例, 存活 89 例。与存活组比较, 死亡组患儿紫绀比例显著升高, 血液灌注比例显著下降, 体外循环时间、术后机械通气时间明显延长, 术后血糖水平明显升高, 其他一般资料差异无统计学意义。死亡组血清 miR-494、NGAL 及 KIM-1 水平均明显高于存活组 [miR-494 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 3.75 ± 1.28 比 1.48 ± 0.71 , NGAL (mg/L): 583.60 ± 52.72 比 320.52 ± 31.84 , KIM-1 ($\mu\text{g/L}$): 30.53 ± 6.38 比 17.40 ± 3.72 , 均 $P < 0.01$]。多因素 Logistic 回归分析显示, 紫绀 [优势比 (OR) = 1.716, 95% 可信区间 (95%CI) 为 1.184 ~ 2.982, $P = 0.039$]、术后血糖 (OR = 1.925, 95%CI 为 1.262 ~ 3.387, $P = 0.005$)、血清 miR-494 (OR = 2.527, 95%CI 为 1.706 ~ 5.148, $P < 0.001$)、NGAL (OR = 2.473, 95%CI 为 1.620 ~ 4.935, $P < 0.001$) 及 KIM-1 (OR = 1.805, 95%CI 为 1.213 ~ 3.106, $P < 0.001$) 升高是心脏术后 AKI 患儿死亡的独立危险因素。ROC 曲线分析显示, 血清 miR-494、NGAL 及 KIM-1 均可预测心脏术后 AKI 患儿死亡, ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.868、0.857、0.819; 三者联合预测心脏术后 AKI 患儿死亡的 AUC 最大, 为 0.964 (95%CI 为 0.908 ~ 0.997), 其敏感度为 97.0%, 特异度为 91.8%。相关性分析显示, 死亡组血清 miR-494 表达水平与 NGAL、KIM-1 均呈显著正相关 ($r_1 = 0.902$, $r_2 = 0.873$, 均 $P < 0.01$)。**结论** 血清 miR-494 表达水平在心脏术后 AKI 患儿中明显升高, 是心脏术后 AKI 患儿死亡的独立危险因素; 血清 miR-494 联合 NGAL、KIM-1 水平对患儿预后具有较高的预测价值。

【关键词】 急性肾损伤; 心脏手术; 儿童; 微小 RNA-494; 预后预测

基金项目: 海南省医药卫生科研基金项目 (17A200826)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.12.007

Value of serum level of microRNA-494 in predicting prognosis of acute renal injury after cardiac surgery in children

Wu Rinuan, Wu Yong, Yang Lixia, Deng Yingyun, Chen Dongxu

Department of Pediatrics, Sanya People's Hospital, Sanya 572000, Hainan, China

Corresponding author: Wu Rinuan, Email: w13617570966@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the value of serum microRNA-494 (miR-494) expression in predicting the prognosis of acute renal injury (AKI) after cardiac surgery in children. **Methods** 116 children with AKI after cardiopulmonary bypass for congenital heart disease admitted to Sanya People's Hospital from January 2016 to March 2019 were enrolled. The expression of miR-494 in serum was detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), and the levels of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) of all the children. The children were divided into survival group and death group according to 28-day survival. Serum levels of miR-494, NGAL and KIM-1 were measured in two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of death in children with AKI after cardiac surgery. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of serum levels of miR-494, NGAL and KIM-1 in predicting prognosis of children with AKI after cardiac surgery was performed. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum levels of miR-494 and NGAL, KIM-1. **Results** After cardiopulmonary bypass in 116 children with AKI, 27 cases died and 89 cases survived during the 28-day observation. Compared with the survival group, the proportion of cyanosis in the death group was significantly increased, the proportion of blood perfusion was significantly decreased, the time of cardiopulmonary bypass and postoperative mechanical ventilation were significantly prolonged, and the blood glucose level was significantly increased

after operation. There was no significant difference in other general data. The serum levels of miR-494, NGAL and KIM-1 in the death group were significantly higher than those in the survival group [miR-494 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 3.75 ± 1.28 vs. 1.48 ± 0.71 , NGAL (mg/L): 583.60 ± 52.72 vs. 320.52 ± 31.84 , KIM-1 ($\mu\text{g/L}$): 30.53 ± 6.38 vs. 17.40 ± 3.72 , all $P < 0.01$]. Multivariate Logistic regression analysis showed cyanosis [odds ratio (OR) = 1.716, 95% confidence interval (95%CI) was 1.184–2.982, $P = 0.039$], postoperative blood glucose (OR = 1.925, 95%CI was 1.262–3.387, $P = 0.005$), serum miR-494 (OR = 2.527, 95%CI was 1.706–5.148, $P < 0.001$), NGAL (OR = 2.473, 95%CI was 1.620–4.935, $P < 0.001$) and KIM-1 (OR = 1.805, 95%CI was 1.213–3.106, $P < 0.001$) were independent risk factors for death in children with AKI after cardiac surgery. ROC curve analysis showed the area under the curve (AUC) to predict the death of children with postoperative AKI was 0.868, 0.857 and 0.819 respectively, AUC of serum miR-494, NGAL and KIM-1 levels combination to predict the death of children with postoperative AKI was the largest (0.964, 95%CI was 0.908–0.997), with a high sensitivity and specificity of 97.0% and 91.8%. The correlation analysis showed the expression level of serum miR-494 was positively correlated with NGAL and KIM-1 in the death group ($r_1 = 0.902$, $r_2 = 0.873$, both $P < 0.01$). **Conclusion** Serum levels of miR-494 increased significantly in children with AKI after cardiac surgery, which is an independent risk factor for death in children with AKI after cardiac surgery, and the combination of NGAL and KIM-1 levels had a high value in predicting the prognosis of children with AKI after cardiac surgery.

【Key words】 Acute kidney injury; Heart surgery; Child; MicroRNA-494; Prognostic prediction

Fund program: Medical and Health Research Fund of Hainan Province (17A200826)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.12.007

急性肾损伤(AKI)是先天性心脏病(先心病)患儿心脏术后常见而严重的并发症,其发生率高达30%左右,是患儿术后病死率升高的原因之一^[1]。早期准确地评估心脏术后AKI患儿的病情严重程度和预后,对降低其病死率具有重要的意义。已有研究表明,中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)及肾损伤分子-1(KIM-1)水平在AKI患者中迅速升高,且与AKI的发生发展有关,可作为反映AKI早期肾功能受损的生物学标志物^[2]。微小RNA(miRNA)作为一类新型的基因调控分子,广泛参与细胞增生、凋亡、免疫炎症反应等多种机体生物学过程的调控,在肾脏疾病的发生发展及预后中发挥着重要的作用^[3-4]。有研究显示,miR-494是AKI发病的重要调控因子,通过多种机制参与AKI的发生发展,为理解AKI的发病机制提供了新的角度^[5]。本研究中通过观察心脏术后AKI患儿血清miR-494、NGAL及KIM-1水平,分析其对预后的预测价值,旨在为心脏术后AKI患儿的预后评估及靶向治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料:采用回顾性研究方法,选取2016年1月至2019年3月三亚市人民医院收治的行先心病体外循环手术后并发AKI的患儿。

1.1.1 纳入标准:①AKI诊断符合2012年《KDIGO急性肾损伤临床实践指南》^[6];②在本院住院,并接受先心病体外循环手术的患儿。

1.1.2 排除标准:①存在先天性泌尿系畸形、肾功能不全、接受过肾脏手术、近期接受造影剂检查及使用过肾毒性药物者;②合并恶性肿瘤、血液系统

疾病、慢性肝病及自身免疫性疾病者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准(审批号:2016-152),所有患儿家属均签署过知情同意书。

1.2 观察指标:记录患儿一般资料,如入院时的年龄、性别、体重指数、住院时间、是否伴有紫绀、术前左室射血分数(LVEF)、术前正性肌力药物使用、是否血液灌流、是否超滤、主动脉阻断时间、体外循环时间、术中出血量、术后机械通气时间、术后24h尿量及术后血糖等;术后血清miR-494表达〔采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测〕和NGAL、KIM-1水平〔采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测〕;预后情况。

1.3 分组:根据28d预后将患儿分为存活组和死亡组。

1.4 统计学方法:使用SPSS 20.0统计软件分析数据。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组 t 检验。计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析血清miR-494、NGAL及KIM-1水平预测心脏术后AKI患儿预后的价值,ROC曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。采用多因素Logistic回归分析心脏术后AKI患儿死亡的危险因素。采用Pearson相关性分析血清miR-494与NGAL、KIM-1的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿一般资料(表1):共入组116例患儿,男性62例,女性54例;年龄5个月~12岁,平均(4.70 ± 1.20)岁;28d存活89例,死亡27例。死亡

原因中,多器官功能障碍 10 例,低心排量 8 例,感染性休克 6 例,心搏骤停 2 例,出血 1 例。两组患儿性别、年龄、体重指数、住院时间、术前 LVEF、术前正性肌力药物使用比例、超滤、主动脉阻断时间、术中出血量及术后 24 h 尿量比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。与存活组比较,死亡组紫绀比例升高,血液灌流比例下降,体外循环时间、术后机械通气时间延长,术后血糖水平升高,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。

表 1 不同 28 d 预后两组心脏术后 AKI 患儿一般资料比较

指标	存活组 (n=89)	死亡组 (n=27)	χ^2/t 值	P 值
男性〔例(%)〕	46(51.7)	16(59.3)	0.478	0.490
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	4.95 \pm 1.40	4.50 \pm 1.15	0.928	0.394
体重指数 ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x}\pm s$)	17.20 \pm 2.15	16.90 \pm 2.10	0.875	0.452
住院时间(d, $\bar{x}\pm s$)	17.0 \pm 5.0	19.0 \pm 7.0	1.112	0.371
紫绀〔例(%)〕	36(40.4)	22(81.5)	13.951	<0.001
术前 LVEF<0.50 〔例(%)〕	23(25.8)	9(33.3)	0.582	0.446
术前正性肌力 药物〔例(%)〕	2(2.2)	1(3.7)	0.174	0.676
血液灌流〔例(%)〕	67(75.3)	13(48.1)	7.125	0.008
超滤〔例(%)〕	78(87.6)	27(100.0)	3.687	0.055
主动脉阻断时间 ($\text{min}, \bar{x}\pm s$)	53.60 \pm 24.80	58.30 \pm 29.50	1.814	0.226
体外循环时间 ($\text{min}, \bar{x}\pm s$)	115.30 \pm 31.40	194.20 \pm 44.70	6.926	<0.001
术中出血量 ($\text{mL}, \bar{x}\pm s$)	530.48 \pm 227.62	540.73 \pm 246.28	1.103	0.391
术后机械通气时间 ($\text{h}, \bar{x}\pm s$)	6.30 \pm 3.50	13.70 \pm 6.40	6.584	<0.001
术后 24 h 尿量 ($\text{mL}/\text{kg}, \bar{x}\pm s$)	38.62 \pm 17.24	35.80 \pm 15.83	0.796	0.527
术后血糖 ($\text{mmol}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)	7.48 \pm 2.50	12.40 \pm 3.72	7.108	<0.001
miR-494 ($2^{-\Delta\Delta Ct}, \bar{x}\pm s$)	1.48 \pm 0.71	3.75 \pm 1.28	17.264	<0.001
NGAL($\text{mg}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)	320.52 \pm 31.84	583.60 \pm 52.72	15.208	<0.001
KIM-1($\mu\text{g}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)	17.40 \pm 3.72	30.53 \pm 6.38	11.417	<0.001

注: AKI 为急性肾损伤, LVEF 为左室射血分数, miR-494 为微小 RNA-494, NGAL 为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白, KIM-1 为肾损伤分子-1

2.2 两组患儿血清 miR-494、NGAL 及 KIM-1 水平比较(表 1):死亡组血清 miR-494、NGAL 及 KIM-1 水平均明显高于存活组,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析心脏术后 AKI 患儿死亡的危险因素(表 2):紫绀、术后血糖以及血清 miR-494、NGAL、KIM-1 水平升高是心脏术后 AKI 患儿死亡的独立危险因素(均 $P<0.05$)。

表 2 多因素 Logistic 回归分析心脏术后 AKI 患儿死亡的危险因素

因素	β 值	s_e	χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
紫绀	0.763	0.204	4.185	1.716	1.184 ~ 2.982	0.039
血液灌流	0.082	0.021	2.026	0.975	0.905 ~ 1.470	0.105
体外循环时间	0.096	0.032	2.573	1.151	0.962 ~ 1.653	0.086
术后机械 通气时间	0.183	0.041	1.904	1.206	0.973 ~ 1.794	0.171
术后血糖	0.814	0.265	5.116	1.925	1.262 ~ 3.387	0.005
miR-494	1.172	0.806	11.373	2.527	1.706 ~ 5.148	<0.001
NGAL	1.104	0.792	9.185	2.473	1.620 ~ 4.935	<0.001
KIM-1	0.795	0.228	6.527	1.805	1.213 ~ 3.106	<0.001

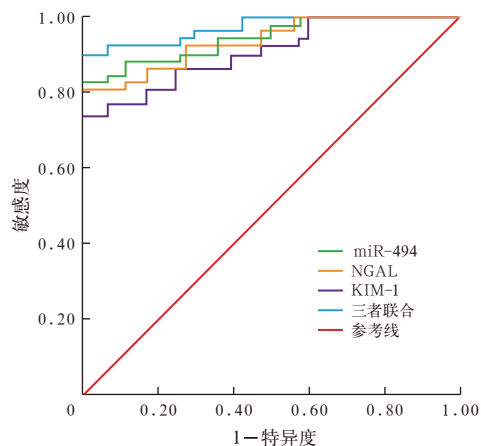
注: AKI 为急性肾损伤, miR-494 为微小 RNA-494, NGAL 为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白, KIM-1 为肾损伤分子-1, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

2.4 血清 miR-494、NGAL 及 KIM-1 水平对心脏术后 AKI 患儿死亡的预测价值(表 3; 图 1):血清 miR-494、NGAL 及 KIM-1 水平均能预测心脏术后 AKI 患儿死亡, AUC 分别为 0.868、0.857、0.819, 最佳截断值分别为 2.93、447.50 mg/L、24.82 $\mu\text{g}/\text{L}$; 三者联合预测心脏术后 AKI 患儿死亡的 AUC 为 0.964, 明显高于三者单独预测, 差异有统计学意义(Z 值分别为 5.516、5.638、6.702, 均 $P<0.05$)。

表 3 血清 miR-494、NGAL 及 KIM-1 水平预测心脏术后 AKI 患儿死亡的价值

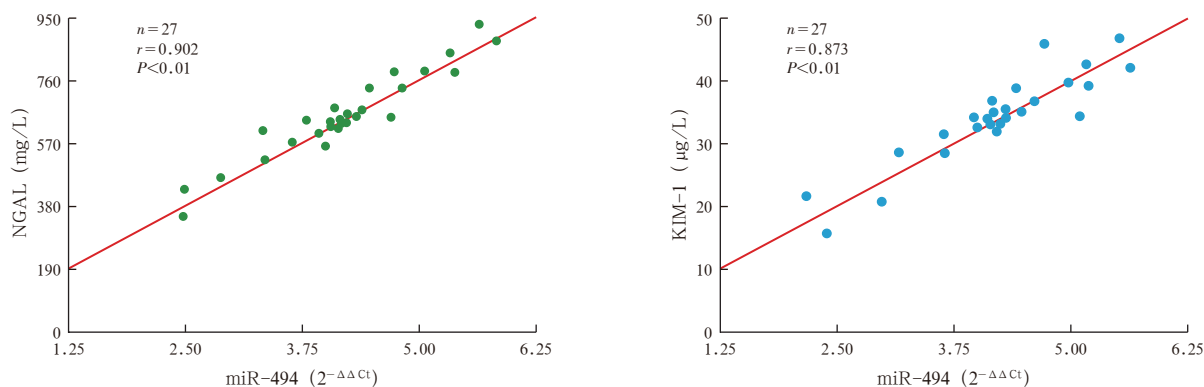
指标	最佳 截断值	AUC	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预 测值(%)	阴性预 测值(%)
miR-494	2.93	0.868	0.809 ~ 0.927	84.2	87.0	85.7	86.4
NGAL	447.50	0.857	0.796 ~ 0.917	86.5	80.3	82.4	85.0
KIM-1	24.82	0.819	0.763 ~ 0.887	83.0	75.2	78.6	80.5
三者联合	0.964	0.908 ~ 0.997	97.0	91.8	94.0	95.3	

注: miR-494 为微小 RNA-494, NGAL 为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白, KIM-1 为肾损伤分子-1, AKI 为急性肾损伤, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间; 空白代表无此项



注: miR-494 为微小 RNA-494, NGAL 为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白, KIM-1 为肾损伤分子-1, AKI 为急性肾损伤, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 1 血清 miR-494、NGAL 及 KIM-1 水平预测心脏术后 AKI 患儿死亡的 ROC 曲线



注: AKI 为急性肾损伤, miR-494 为微小 RNA-494, NGAL 为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白, KIM-1 为肾损伤分子-1

图 2 心脏术后 AKI 死亡患儿血清 miR-494 表达水平与 NGAL、KIM-1 的相关性

2.5 血清 miR-494 与 NGAL、KIM-1 的相关性(图 2): Pearson 相关性分析显示,死亡组血清 miR-494 表达水平与 NGAL、KIM-1 均呈显著正相关($r_1=0.902$ 、 $r_2=0.873$, 均 $P<0.01$)。存活组血清 miR-494 表达水平与 NGAL、KIM-1 均无明显相关性($r_1=0.185$ 、 $r_2=0.147$, 均 $P>0.05$)。

3 讨论

AKI 是指突然发生的肾功能下降,伴或不伴有少尿或无尿的临床危重症,是儿童体外循环术后常见的严重并发症之一,可导致患儿术后病死率增加。目前临床上常用血肌酐和尿量作为 AKI 预后判断的评价指标,但血肌酐敏感度和特异度较差,尿量也易受利尿剂、尿路梗阻等因素影响,二者均不能及时、准确反映肾脏损伤情况,无法满足临床需求。因而,寻找一种能早期、准确评估心脏术后 AKI 患儿预后的实验室指标显得尤为重要。有研究表明,NGAL 可直接反映肾损伤程度,在 AKI 发生早期尿 NGAL 即可明显升高,是特异度和敏感度均较高的早期 AKI 标志物^[7-8]。KIM-1 是一种新近发现的跨膜蛋白,在正常肾组织中表达甚微,但可高表达于损伤后的肾近曲小管上皮细胞,对肾损伤具有一定的预测意义^[9]。miRNA 是一类长度为 18~25 个核苷酸组成的内源性单链非编码 RNA 分子,通过影响细胞缺血缺氧及细胞的分化、增殖、代谢和凋亡等多种病理过程或信号通路,产生细胞损伤作用,从而参与 AKI 的调控^[10-11]。有研究表明,miRNA 通过多种机制参与不同病因所致的 AKI,是 AKI 发生的重要调控因子,且是 AKI 早期诊断和预后预测的生物标志物^[12]。另有研究表明,miRNA 在 AKI 中表达异常,在 AKI 的发生发展中发挥重要作用,为早期干预 AKI 进展提供新的思路,有望作为 AKI 早期诊

断和评估预后的新型生物标志物^[13]。

本研究显示,死亡组血清 miR-494、NGAL 及 KIM-1 水平明显高于存活组,提示血清 miR-494、NGAL 及 KIM-1 水平与心脏术后 AKI 患儿的病情严重程度相关,可能参与 AKI 的发生发展。温昱鹏等^[14]研究显示,与非 AKI 组比较,AKI 组术后 NGAL 及 KIM-1 水平明显升高,可以作为早期诊断非紫绀型先心病患儿体外循环术后 AKI 的生物学标志物。Brandenburger 等^[15]研究表明,miRNA 在 AKI 的诊断、预后和治疗方面都具有广阔的应用前景,有望成为诊断 AKI 的新型生物学标志物,并可能成为治疗 AKI 的新靶点。本研究中多因素 Logistic 回归分析显示,紫绀、术后血糖及血清 miR-494、NGAL、KIM-1 水平升高是心脏术后 AKI 患儿死亡的独立危险因素。Du 等^[16]研究显示,心脏术后发生 AKI 的患者血浆 miRNA 水平明显升高,且与 AKI 的严重程度及其他不良事件有关,可能是心脏术后 AKI 患者死亡的危险因素。王静^[17]研究发现,NGAL 及 KIM-1 水平在心脏术后 AKI 患儿中明显升高,可以作为早期发生 AKI 的生物学指标,联合检测可弥补各自不足,对心脏术后患儿发生 AKI 具有较好的预测价值。本研究进一步采用 ROC 曲线分析显示,血清 miR-494、NGAL 及 KIM-1 水平预测心脏术后 AKI 患儿死亡的最佳截断值分别为 2.93、447.50 mg/L、24.82 μg/L, AUC 均大于 0.8;三者联合预测心脏术后 AKI 患儿死亡的 AUC 最大,为 0.964,其敏感度和特异度也较高。相关性分析也显示,死亡组血清 miR-494 表达水平与 NGAL、KIM-1 均呈正相关,进一步说明 miR-494 与 NGAL、KIM-1 联合检测有助于预测心脏术后 AKI 患儿的死亡。Zheng 等^[18]研究发现,血清 miRNA 表达水平在肾缺血/再灌注损

伤的不同阶段及不同缺血时间会有不同程度的表达,与AKI的病情严重程度相关,有望成为一种新的AKI诊断、分类和预后判断工具。另有研究表明,发生AKI的先心病患儿术后NGAL及KIM-1水平明显升高,二者联合检测有助于早期预测AKI的发生,对防治AKI发展和改善预后具有重要价值^[19]。

综上所述,血清miR-494表达水平在心脏术后AKI患儿中明显升高,是患儿死亡的独立危险因素,可作为预后预测的潜在生物标志物,联合NGAL及KIM-1水平对患儿预后预测具有更高的价值,同时也为了解AKI发病机制及靶向治疗提供了新思路。但本研究为单中心研究,病例来源较单一,未来仍需大规模多中心前瞻性研究来进一步证实miR-494在心脏术后AKI患儿中的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Webb TN, Goldstein SL. Congenital heart surgery and acute kidney injury [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017, 30 (1): 105-112. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000406.
- [2] Westhoff JH, Seibert FS, Waldherr S, et al. Urinary calprotectin, kidney injury molecule-1, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of adverse outcome in pediatric acute kidney injury [J]. *Eur J Pediatr*, 2017, 176 (6): 745-755. DOI: 10.1007/s00431-017-2907-y.
- [3] Baker MA, Davis SJ, Liu P, et al. Tissue-specific microRNA expression patterns in four types of kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28 (10): 2985-2992. DOI: 10.1681/ASN.2016121280.
- [4] Ma J, Wang Y, Xu HT, et al. MicroRNA: a novel biomarker and therapeutic target to combat autophagy in diabetic nephropathy [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23 (14): 6257-6263. DOI: 10.26355/eurrev_201907_18446.
- [5] Ren GL, Zhu J, Li J, et al. Noncoding RNAs in acute kidney injury [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (3): 2266-2276. DOI: 10.1002/jcp.27203.
- [6] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120 (4): c179-184. DOI: 10.1159/000339789.
- [7] Albeladi FI, Algethamy HM. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of acute kidney injury, severe kidney injury, and the need for renal replacement therapy in the intensive care unit [J]. *Nephron Extra*, 2017, 7 (2): 62-77. DOI: 10.1159/000477469.
- [8] 徐兴凯,张连东,谭美春,等.尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白水平在脓毒症急性肾损伤早期诊断中的临床意义[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (3): 267-269. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.011.
- [9] Xu XK, Zhang LD, Tan MC, et al. Clinical significance of early diagnostic value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute kidney injury in sepsis patients [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (3): 267-269. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.011.
- [10] Bland SK, Schmiedt CW, Clark ME, et al. Expression of kidney injury molecule-1 in healthy and diseased feline kidney tissue [J]. *Vet Pathol*, 2017, 54 (3): 490-510. DOI: 10.1177/0300985817690213.
- [11] Fan PC, Chen CC, Peng CC, et al. A circulating miRNA signature for early diagnosis of acute kidney injury following acute myocardial infarction [J]. *J Transl Med*, 2019, 17 (1): 139. DOI: 10.1186/s12967-019-1890-7.
- [12] Jones TF, Bekele S, O'Dwyer MJ, et al. MicroRNAs in acute kidney injury [J]. *Nephron*, 2018, 140 (2): 124-128. DOI: 10.1159/000490204.
- [13] Malhotra R, Siew ED. Biomarkers for the early detection and prognosis of acute kidney injury [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12 (1): 149-173. DOI: 10.2215/CJN.01300216.
- [14] van Zonneveld AJ, Rabelink TJ, Bijkerk R. miRNA-coordinated networks as promising therapeutic targets for acute kidney injury [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187 (1): 20-24. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.10.017.
- [15] 温昱鹏,李宗斌,常诚,等.尿NGAL和KIM-1对儿童体外循环心脏术后AKI的诊断意义[J].*中华危重病急救医学*, 2017, 29 (12): 1112-1116. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.012.
- [16] Wen YP, Li ZX, Chang C, et al. Diagnostic significance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 in acute kidney injury after cardiac operation with cardiopulmonary bypass operation in children [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (12): 1112-1116. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.012.
- [17] Brandenburger T, Salgado Somoza A, Devaux Y, et al. Noncoding RNAs in acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2018, 94 (5): 870-881. DOI: 10.1016/j.kint.2018.06.033.
- [18] Du J, Cao X, Zou L, et al. MicroRNA-21 and risk of severe acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (5): e63390. DOI: 10.1371/journal.pone.0063390.
- [19] 王静.先天性心脏病术后急性肾损伤患儿尿NGAL、KIM-1表达分析[J].*河北医学*, 2018, 24 (10): 1623-1626. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2018.10.010.
- [20] Wang J. Analysis of urinary NGAL and KIM-1 expression in children with acute kidney injury after congenital heart surgery [J]. *Hebei Med*, 2018, 24 (10): 1623-1626. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2018.10.010.
- [21] Zheng W, Men H, Li J, et al. Global microRNA expression profiling of mouse livers following ischemia-reperfusion injury at different stages [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (2): e0148677. DOI: 10.1371/journal.pone.0148677.
- [22] 王静,崔红蕊,胡秀红,等.尿NGAL、KIM-1对先天性心脏病患儿术后急性肾损伤的预测价值[J].*山东医药*, 2016, 56 (48): 92-94. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.48.032.
- [23] Wang J, Cui HR, Hu XH, et al. The predictive value of urinary NGAL, KIM-1 for postoperative acute kidney injury in children with congenital heart disease [J]. *Shandong Med J*, 2016, 56 (48): 92-94. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.48.032.

(收稿日期: 2019-09-09)

• 科研新闻速递 •

ICU 幸存者与精神疾病: 一项基于人群的研究

临床上,经历过重症医学科(ICU)治疗并幸存的危重患者发生精神疾病的风险可能会更高。为此,有学者对在加拿大安大略省住ICU的成人危重患者进行了一项调查研究(2005至2015年),旨在确定ICU幸存者发生精神疾病的危险因素。主要暴露因素为入住ICU时间 ≥ 48 h;其他暴露因素为ICU操作(包括机械通气和ICU住院时间)。主要评价指标是出院后1年内精神疾病的发生率。结果显示:1847462例住院治疗并存活的患者中有121101例入住ICU时间 ≥ 48 h。与普通住院患者相比,ICU患者出院后1年内新发精神疾病诊断率更高[17%比15%,调整后的风险比(*aHR*)=1.08,95%可信区间(95%*CI*)为1.07~1.10]。在ICU幸存者中,暴露于机械通气(*aHR*=1.08,95%*CI*为1.05~1.12)或更长的ICU住院时间(*aHR*=1.004,95%*CI*为1.003~1.005)会增加其精神疾病的发生风险。研究人员据此得出结论:ICU治疗会使患者精神疾病的发生风险略有增加。接受机械通气或ICU住院时间较长的患者精神疾病的发生风险可能更高。

罗红敏,编译自《Intensive Care Medicine》,2019,45(11):1550-1558