

基于 TIMP-2 和 IGFBP-7 乘积联合 NLR 构建早期预警模型：在脓毒症相关急性肾损伤预测及 CRRT 启动时机中的探索

肖大海¹ 蒋佳维² 石晨¹ 王青青³ 刘睿¹

¹空军军医大学唐都医院重症医学科,陕西西安 710038; ²天津市第一中心医院重症医学科,天津 300192;

³空军军医大学唐都医院神经内科,陕西西安 710038

通信作者:刘睿, Email: liurui0222@163.com

【摘要】目的 探讨尿中金属蛋白酶组织抑制剂 2 (TIMP-2) 与胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (IGFBP-7) 的乘积和中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR) 在脓毒症相关急性肾损伤 (SAKI) 早期诊断及连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 临床时机选择中的价值。**方法** 采用前瞻性研究方法。纳入 2023 年 5 月至 2024 年 5 月就诊于空军军医大学唐都医院重症医学科的 100 例脓毒症患者作为研究对象 (其中 50 例为 SAKI, 50 例为非 SAKI)。收集患者的人口学特征、基础疾病情况、感染部位、血管活性药物使用、急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II)、是否行 CRRT 及入院实验室指标等相关信息。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定尿中 TIMP-2、IGFBP-7 水平,计算 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积。收集入院血常规计算 NLR,采用二元多因素 Logistic 回归分析筛选发生 SAKI 的危险因素,绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线),评估尿中 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积联合 NLR 对 SAKI 的早期预测效能。进一步依据患者是否行 CRRT,将其分为 CRRT 组 (36 例)、非 CRRT 组 (64 例),明确尿中 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积联合 NLR 在 SAKI 患者行 CRRT 时机选择中的价值。**结果** SAKI 组患者糖尿病、应用血管活性药物、APACHE II 评分、尿中 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积、NLR、降钙素原 (PCT)、白细胞介素 -6 (IL-6) 明显高于非 SAKI 组,血小板计数 (PLT) 明显低于非 SAKI 组,两组感染部位比较差异亦有统计学意义 (均 $P < 0.05$); CRRT 组尿中 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积、NLR 均明显高于非 CRRT 组 (均 $P < 0.05$)。单因素分析显示,糖尿病、应用血管活性药物、感染部位、APACHE II 评分、PCT、IL-6、NLR、TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积、PLT 均是影响 SAKI 发生的因素 (均 $P < 0.05$); 多因素回归分析显示,感染部位、APACHE II 评分、NLR、TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积是发生 SAKI 的独立影响因素 (均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,尿 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积联合 NLR 对 SAKI 的诊断效果最佳 [ROC 曲线下面积 (AUC) = 0.888,敏感度和特异度均为 82.0%],其次为 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积和 NLR (AUC 分别为 0.866 和 0.762),均高于单独使用 APACHE II 评分 (AUC = 0.706); TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积和 NLR 预测 CRRT 上机时机的 AUC 分别为 0.888 和 0.812,敏感度分别为 91.7% 和 86.1%,特异度分别为 78.9% 和 67.2%。2 项指标在 CRRT 时机选择中表现出较高的预测价值,联合应用的 AUC 达到 0.944,敏感度和特异度分别为 86.1% 和 92.2%。**结论** 尿中 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积联合 NLR 可作为 SAKI 早期诊断及 CRRT 时机选择的有效生物标志物,具有重要的临床应用价值。

【关键词】 金属蛋白酶组织抑制剂 2; 胰岛素样生长因子结合蛋白 7; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 脓毒症相关急性肾损伤; 连续性肾脏替代治疗

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2023-YBSF-635)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.06.003

Building an early warning model based on urinary [tissue inhibitor of metalloproteinase 2] × [insulin-like growth factor-binding protein 7] combined with neutrophil-to-lymphocyte ratio: explorations in predicting sepsis-associated acute kidney injury and determining continuous renal replacement therapy initiation timing

Xiao Dahai¹, Jiang Jiawei², Shi Chen¹, Wang Qingqing³, Liu Rui¹

¹Department of Critical Care Medicine, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, China;

²Department of Critical Care Medicine, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China; ³Department of Neurology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, China

Corresponding author: Liu Ru, Email: liurui0222@163.com

【Abstract】Objective To explore the value of the product of tissue inhibitor of metalloproteinases 2 (TIMP-2) and insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP-7) in urine, along with the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), in the early diagnosis of sepsis-associated acute kidney injury (SAKI) and the selection of clinical timing for continuous renal replacement therapy (CRRT). **Methods** A prospective cohort of 100 sepsis patients (50 with SAKI and 50 without SAKI) admitted to the Department of Critical Care Medicine, Tangdu Hospital, Air Force Medical University from May 2023 to May 2024 was enrolled. Patient demographics, underlying conditions, infection sites, vasoactive drug

use, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores, CRRT status, and admission laboratory parameters were collected. Urinary TIMP-2 and IGFBP-7 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the [TIMP-2]×[IGFBP-7] value was calculated. Admission blood counts were used to calculate NLR values. Bivariate and multivariate Logistic regression analyses screened for risk factors of SAKI. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) were plotted to evaluate the early predictive efficacy of the combined urinary [TIMP-2]×[IGFBP-7] and NLR for SAKI. Patients were further stratified into CRRT group ($n = 36$) and non-CRRT group ($n = 64$) based on CRRT administration to evaluate the value of urinary [TIMP-2]×[IGFBP-7] combined with NLR in determining CRRT timing for SAKI patients. **Results** Patients in the SAKI group exhibited significantly higher prevalence of diabetes, vasoactive drug use, APACHE II scores, urinary [TIMP-2]×[IGFBP-7], NLR, procalcitonin (PCT), and interleukin-6 (IL-6) were significantly higher than in the non-SAKI group, while platelet count (PLT) was significantly lower than in the non-SAKI group, the difference in the site of infection between the two groups was also statistically significant (all $P < 0.05$). Urinary [TIMP-2]×[IGFBP-7] and NLR were significantly higher in the CRRT group than in the non-CRRT group (both $P < 0.05$). Univariate analysis identified diabetes mellitus, vasoactive agent use, infection site, APACHE II score, PCT, IL-6, NLR, urinary [TIMP-2]×[IGFBP-7], and PLT as factors influencing the occurrence of SAKI (all $P < 0.05$). Multivariate regression analysis revealed that infection site, APACHE II score, NLR, and urinary [TIMP-2]×[IGFBP-7] were independent influencing factors for the development of SAKI (all $P < 0.05$). ROC curve analysis demonstrated that the combination of urinary [TIMP-2]×[IGFBP-7] and NLR had the optimal diagnostic efficacy for SAKI [area under the curve (AUC) = 0.888, sensitivity and specificity were both 82.0%], followed by [TIMP-2]×[IGFBP-7] alone (AUC = 0.866) and NLR alone (AUC = 0.762); all were superior to the APACHE II score alone (AUC = 0.706). The AUCs of [TIMP-2]×[IGFBP-7] and NLR for predicting the initiation of CRRT were 0.888 and 0.812, respectively, with sensitivities of 91.7% and 86.1%, and specificities of 78.9% and 67.2%, respectively. Both indicators demonstrated high predictive value for CRRT timing, with the combined application yielding an AUC of 0.944, with sensitivity and specificity of 86.1% and 92.2%, respectively. **Conclusion** These findings indicate that the combination of urinary [TIMP-2]×[IGFBP-7] with NLR serves as an effective biomarker for early SAKI diagnosis and CRRT timing selection, holding significant clinical application value.

【Key words】 Tissue inhibitor of metalloproteinase 2; Insulin-like growth factor-binding protein-7; Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Sepsis-associated acute kidney injury; Continuous renal replacement therapy

Fund program: Shaanxi Provincial Key Research and Development Planning Project (2023-YBSF-635)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.06.003

脓毒症是重症监护病房(intensive care unit, ICU)中最常见的危重症之一,其并发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生率高达40%~50%,且与患者的高病死率密切相关^[1-2]。早期诊断和及时干预是改善脓毒症患者预后的关键。然而,传统的肾功能标志物如血清肌酐(serum creatinine, SCr)和尿量在脓毒症相关急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SAKI)早期诊断中存在滞后性,难以满足临床需求。因此,寻找更为敏感和特异的生物标志物成为当前研究的热点。近年来,尿中金属蛋白酶组织抑制剂2(tissue inhibitor of metalloproteinase 2, TIMP-2)与胰岛素样生长因子结合蛋白7(insulin-like growth factor-binding protein 7, IGFBP-7)的乘积作为新型的肾损伤标志物,因其在AKI早期诊断中的高敏感度和特异度而备受关注。尿中TIMP-2和IGFBP-7是细胞周期停滞的调控因子,其表达水平在肾小管细胞损伤早期显著升高^[3-4]。此外,中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)作为一种反映全身炎症反应的指标,已被证实与脓毒症患者的预

后密切相关^[5]。然而,关于尿中TIMP-2与IGFBP-7的乘积联合NLR在SAKI早期诊断及连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)时机选择中的价值,目前尚缺乏系统的研究。基于此,本研究旨在探讨尿中TIMP-2与IGFBP-7的乘积联合NLR在SAKI早期诊断及CRRT时机选择中的临床价值,以期为SAKI患者的早期诊断及干预提供更为可靠的依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性研究方法。选择2023年5月至2024年5月就诊于空军军医大学唐都医院重症医学科的脓毒症患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准:①符合脓毒症诊断标准;②年龄>18岁;③患者知情同意;④参照脓毒症诊断标准(脓毒症3.0标准),存在感染或怀疑感染+序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)增加≥2分。AKI诊断标准参照改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)共识标准。SAKI:脓毒症诊断标准(脓毒症3.0)+AKI诊断标准(KDIGO标准)且

AKI 发生在脓毒症诊断后 7 d 内^[6]。

1.1.2 排除标准: ① 肾脏疾病终末期、各种疾病终末期及各种病因导致的不可逆性临终状态; ② 确诊或疑似肾前性、肾后性、急性肾小球肾炎、急性间质性肾炎、肾血管炎或其他肾脏慢性疾病诱发的 AKI; ③ 患者 1 周内暴露于肾毒性药物; ④ 肾脏移植术后; ⑤ 入院后立即行 CRRT; ⑥ ICU 住院时间 < 24 h; ⑦ 资料缺失。预测 SAKI 发生模型及 CRRT 启动时机研究患者的筛选流程图见图 1。

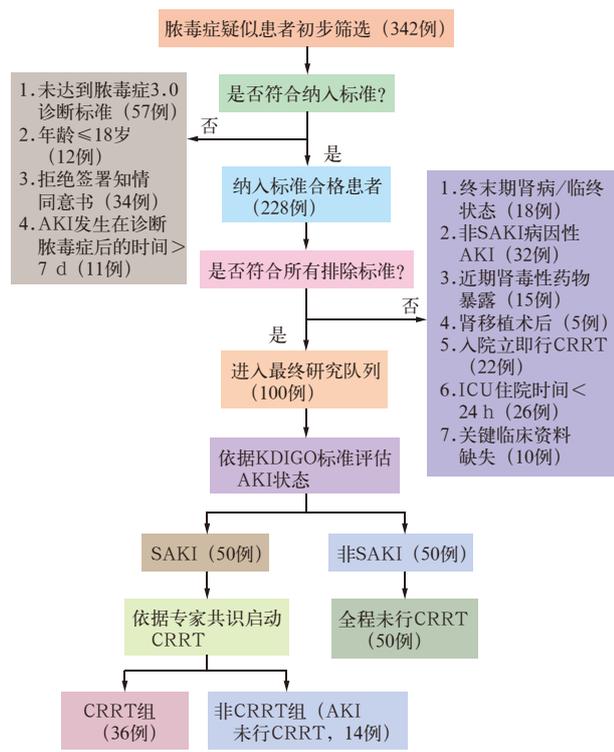


图 1 预测 SAKI 发生模型及 CRRT 启动时机研究患者的筛选流程图

1.1.3 启动 CRRT 时机: 参考《血液净化急诊临床应用专家共识》^[7], CRRT SAKI 时机建议早期干预, 诊断脓毒症休克 12 ~ 48 h 内开始 CRRT。指征为: ① AKI 患者伴有血流动力学不稳定; ② AKI 患者伴有颅内压增高或脑水肿; ③ AKI 患者伴有心功能不全; ④ AKI 患者伴有高分解代谢; ⑤ AKI 患者伴有严重水、电解质和酸碱紊乱; ⑥ AKI 伴有肺水肿。具体指标见表 1。

1.1.4 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准, 并经空军军医大学唐都医院伦理委员会批准(审批号: 202510-20), 对患者采取的治疗和检测均获得患者或家属知情同意。

1.2 临床资料收集: 收集所有患者性别、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、基础疾病、感

表 1 SAKI 患者推荐开始 CRRT 的指标

指征	具体指标	替代治疗
代谢性异常	BUN > 27 mmol/L 或每日升高 > 10.1 mmol/L, 血钾 > 6.5 mmol/L, 血钠 > 160 mmol/L, 血钠 < 115 mmol/L, 高镁血症 > 4 μmol/L 伴无尿和腱反射消失	合并 1 项即应该开始 CRRT, 符合 2 项必须开始 CRRT
酸中毒	pH 值 < 7.15 或每日 HCO ₃ ⁻ 下降 > 2.0 mmol/L	
少尿 / 无尿	非梗阻性少尿 (尿量 < 200 mL/12 h) 无尿 (尿量 < 50 mL/12 h)	
容量超负荷	利尿剂无反应的水肿 (尤其肺水肿)	
怀疑累及相关终末期器官	心内膜炎、脑病、神经系统病变或肌病	

注: BUN 为血尿素氮

染部位、血管活性药物应用情况、急性生理学及慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 及确诊脓毒症 24 h 内生命体征、各种相关临床实验室指标, 如: 白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、血小板计数 (platelet count, PLT)、肝功能、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞介素 -6 (interleukin-6, IL-6)、人血白蛋白 (albumin, Alb)、乳酸 (lactic acid, Lac)、氧合指数 (oxygenation index, PaO₂/FiO₂) 等。

1.3 实验指标测定: 收集脓毒症确诊后 2 h 内尿液 10 mL 放置于离心机离心 10 min, 取上清液转移至新 EP 管中, 尿中 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积采用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测, 操作严格按照试剂盒说明书进行, 依据血常规计算 NLR 值。

1.4 统计学方法: 使用 SPSS 25.0 统计软件分析数据, 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 不符合正态分布计量资料以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验; 计数资料以例 (率) 表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验; 采用 Logistic 回归方程分析 SAKI 的影响因素; 采用受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC 曲线) 分析尿中 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积联合 NLR 对 SAKI 早期预测及 CRRT 时机选择的临床价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究分组: 根据上述标准共纳入 100 例脓毒症患者, 其中男性 67 例、女性 33 例, 年龄 21 ~ 86 岁,

平均(56.31±1.52)岁。依据是否发生 SAKI 将患者分为 SAKI 组和非 SAKI 组,每组 50 例;按是否行 CRRT 将患者分为 CRRT 组(36 例)和非 CRRT 组(64 例)。

2.2 SAKI 组和非 SAKI 组一般资料的比较(表 2): SAKI 组糖尿病、应用血管活性药物比例及 APACHE II 评分均明显高于非 SAKI 组(均 $P < 0.05$),两组感染部位比较差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2.1 实验室指标比较(表 3): SAKI 组 PCT、IL-6、NLR、TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积均较非 SAKI 组明显升高,PLT 较非 SAKI 组明显降低(均 $P < 0.05$)。

2.2.2 影响 SAKI 发生因素的 Logistic 回归分析(表 4): 以是否发生 SAKI 作为因变量(无=0,有=1),将糖尿病、应用血管活性药物、感染部位、APACHE II 评分、PCT、IL-6、NLR、TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积、PLT 纳入二元 Logistic 回归方程。

表 2 SAKI 组与非 SAKI 组一般资料比较

项目	非 SAKI 组 (n=50)	SAKI 组 (n=50)	χ^2/t 值	P 值	项目	非 SAKI 组 (n=50)	SAKI 组 (n=50)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]			1.131	0.288	腹部	11(22.0)	12(24.0)		
男性	36(72.0)	31(62.0)			泌尿系	3(6.0)	8(16.0)		
女性	14(28.0)	19(38.0)			血流	1(2.0)	5(10.0)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	53.38 ± 16.33	59.24 ± 13.01	1.955	0.053	其他	9(18.0)	5(10.0)		
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.19 ± 3.39	22.20 ± 3.38	0.090	0.992	APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	13.60 ± 4.19	17.4 ± 5.28	3.983	0.000
基础疾病[例(%)]					有创呼吸机[例(%)]	12(24.0)	14(28.0)	0.208	0.648
糖尿病	6(12.0)	19(38.0)	9.013	0.030	镇静药物使用[例(%)]	11(22.0)	14(28.0)	0.480	0.488
高血压	12(24.0)	17(34.0)	1.214	0.271	万古霉素使用[例(%)]	7(14.0)	9(18.0)	0.298	0.585
冠心病	5(10.0)	6(12.0)	0.102	0.749	抗凝[例(%)]	34(68.0)	28(56.0)	1.528	0.216
血管活性药物[例(%)]	11(22.0)	34(68.0)	21.374	0.000					
感染部位[例(%)]			0.000	0.000					
肺部	26(52.0)	20(40.0)							

表 3 SAKI 组与非 SAKI 组实验室指标比较

组别	例数 (例)	WBC ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	PCT ($\mu g/L$, $\bar{x} \pm s$)	CRP [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	IL-6 [ng/L, $M(Q_L, Q_U)$]	PLT [$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]
非 SAKI 组	50	11.98 ± 4.27	6.32 ± 3.25	72.49 (39.36, 121.25)	93.13 (27.85, 290.78)	185.00 (127.00, 255.25)
SAKI 组	50	12.91 ± 3.44	9.80 ± 4.65	106.14 (48.12, 153.52)	220.70 (74.27, 1488.00)	152.50 (85.00, 193.00)
t/Z 值		1.199	4.332	1.927	3.007	2.110
P 值		0.233	0.000	0.053	0.030	0.035

组别	例数 (例)	NLR ($\bar{x} \pm s$)	TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积 [($\mu g/L$) ² /1 000, $\bar{x} \pm s$]	Alb [g/L, $M(Q_L, Q_U)$]	pH 值 ($\bar{x} \pm s$)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	Lac (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
非 AKI 组	50	12.37 ± 5.78	0.17 ± 0.40	33.10 (32.00, 34.40)	7.36 ± 0.08	276.50 ± 88.27	3.66 ± 1.83
AKI 组	50	18.61 ± 6.88	1.55 ± 0.66	31.70 (30.80, 32.60)	7.33 ± 0.05	258.98 ± 80.25	3.98 ± 2.36
t/Z 值		4.914	7.720	1.903	9.321	0.231	4.670
P 值		0.000	0.000	0.057	0.110	0.302	0.453

注: 1 mmHg ≈ 0.133 kPa

表 4 影响患者发生 SAKI 的 Logistic 回归分析

指标	单因素分析			多因素分析		
	P 值	OR 值	95%CI	P 值	OR 值	95%CI
糖尿病	0.012	3.778	1.343 ~ 10.628	0.892	1.196	0.092 ~ 16.000
血管活性药物	0.000	7.534	3.079 ~ 18.436	0.071	6.351	0.854 ~ 47.000
感染部位	0.047	9.100	1.034 ~ 80.089	0.015	102.896	2.434 ~ 4349.000
APACHE II 评分	0.001	1.186	1.077 ~ 1.306	0.024	1.261	1.030 ~ 2.000
PCT	0.000	1.251	1.112 ~ 1.408	0.463	1.096	0.858 ~ 1.000
IL-6	0.013	1.000	1.000 ~ 1.001	0.216	1.000	1.000 ~ 1.000
NLR	0.000	1.176	1.086 ~ 1.274	0.006	1.328	1.038 ~ 2.000
TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积	0.000	22.324	6.393 ~ 77.877	0.001	55.270	5.008 ~ 610.000
PLT	0.022	0.995	0.990 ~ 0.999	0.372	1.005	0.994 ~ 1.000

注: OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

单因素回归分析结果显示,上述指标均是影响 SAKI 发生的因素(均 $P < 0.05$);多因素回归分析显示,感染部位、APACHE II 评分、NLR、TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积是发生 SAKI 的独立影响因素(均 $P < 0.05$)。

2.2.3 尿 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积和 NLR 对 SAKI 的诊断效能(表 5;图 2):ROC 曲线分析显示,尿 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积联合 NLR 的诊断效果最佳[ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)=0.888,敏感度和特异度均为 82.0%],其次为 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积和 NLR(AUC 分别为 0.866 和 0.762),均高于单独使用 APACHE II 评分(AUC=0.706)。

项目	AUC	最佳截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值
尿 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积	0.866	1.010	82.0	80.0	<0.050
NLR	0.762	15.090	78.0	70.0	<0.050
APACHE II 评分	0.706	15.500	70.0	66.0	<0.050
尿 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积联合 NLR	0.888		82.0	82.0	<0.050

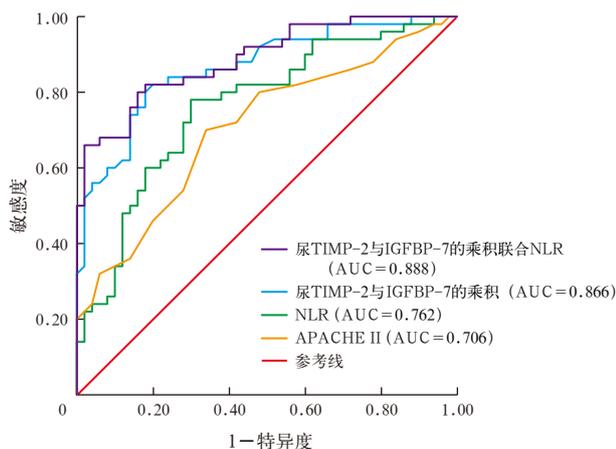


图 2 尿 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积和 NLR 预测 SAKI 的 ROC 曲线

2.3 行 CRRT 组和非 CRRT 组结果分析

2.3.1 实验室指标分析(表 6):与非 CRRT 组比较,CRRT 组 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积和 NLR 水平均明显升高(均 $P < 0.05$)。

2.3.2 尿 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积和 NLR 对 SAKI 患者 CRRT 上机时机的预测效能(表 7;图 3):ROC 曲线分析显示,TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积和 NLR 水平预测 CRRT 上机时机的 AUC 分别为 0.888 和 0.812,敏感度分别为 91.7% 和 86.1%,特异度分

别为 78.9% 和 67.2%。2 项指标在 CRRT 时机选择中表现出较高的预测价值,联合应用的 AUC 达到 0.944,敏感度和特异度分别为 86.1% 和 92.2%。

组别	例数(例)	NLR	TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积[($\mu\text{g/L}$)/1 000]
非 CRRT 组	64	12.70 \pm 5.77	0.79 \pm 0.11
CRRT 组	36	20.44 \pm 6.44	1.73 \pm 0.65
t 值		8.800	5.997
P 值		<0.050	<0.050

标目	AUC	最佳截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值
尿 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积	0.888	1.010	91.7	78.9	<0.050
NLR	0.812	15.325	86.1	67.2	<0.050
尿 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积联合 NLR	0.944		86.1	92.2	<0.050

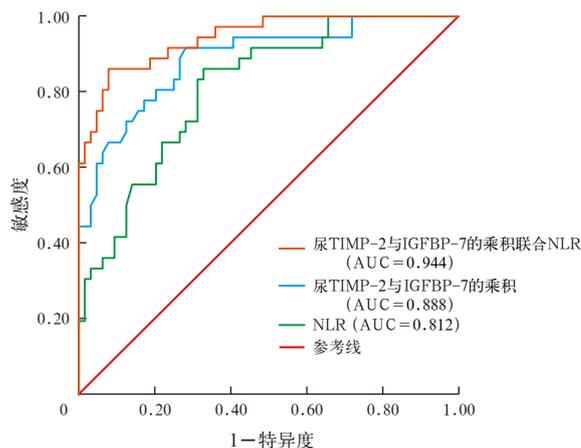


图 3 尿 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积和 NLR 预测 CRRT 上机时机的 ROC 曲线

3 讨论

本研究通过前瞻性分析,系统性评估了尿 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积和 NLR 在 SAKI 早期诊断及 CRRT 上机时机选择中的临床价值。结果显示,TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积与 NLR 联合应用对 SAKI 的预测效能显著优于传统单一指标(如 APACHE II 评分),联合检测的 AUC 达 0.888,敏感度和特异度均为 82.0%。此外,上述 2 项指标在 CRRT 启动决策中也展现出高预测价值,提示其可作为脓毒症患者个体化管理的潜在工具。

TIMP-2 在肾脏中表达显著,尤其在肾小管上皮细胞中,其调节细胞周期停滞的能力使其成为反映肾小管细胞应激状态的重要生物标志物。当肾脏受

到急性损伤(如缺血、毒素或炎症刺激)时,肾小管细胞通常进入 G1 期细胞周期停滞,防止受损 DNA 的复制和细胞分裂。TIMP-2 正是通过诱导这一细胞周期停滞,保护细胞免于进一步损伤,同时其表达量显著上调,成为反映早期肾损伤的敏感“指示器”^[8]。IGFBP-7 能诱导肾小管细胞进入 G1 期细胞周期停滞,限制了受损细胞的增殖,促进肾脏对急性损伤的防御反应。该机制与 TIMP-2 相似,均反映了肾小管细胞面临损伤时启动的保护性细胞周期停滞^[9]。近年来,细胞周期停滞标志物 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积因其在肾小管损伤早期的高敏感度受到广泛关注^[10]。其升高反映了肾小管上皮细胞在应激状态下通过 G1 期停滞来避免 DNA 损伤的修复机制失效^[10]。因全身炎症反应可通过线粒体功能障碍和氧化应激加剧肾小管损伤,这种早期分子事件在 SAKI 中尤为重要^[2, 11]。一项 Meta 分析显示, TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积在 AKI 发生前 12~24 h 即可显著升高^[12],与本研究结果一致。然而,脓毒症特有的全身炎症反应可能通过中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET)形成及淋巴细胞凋亡等途径加剧肾损伤^[13],而 NLR 作为全身炎症与免疫失衡的整合性指标,其升高不仅与中性粒细胞过度激活(如 NET 释放)相关,还反映了淋巴细胞的耗竭与免疫抑制状态^[14],其变化动态反映这一病理过程^[15]。本研究结果显示, TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积(反映局部肾损伤)与 NLR(反映全身炎症)联合检测可显著提升 SAKI 的诊断效能,提示 SAKI 的病理生理过程有多维度交互特征:一方面,全身炎症通过细胞因子风暴和微循环障碍直接损害肾脏;另一方面,肾小管损伤又通过释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)进一步放大全身炎症,形成恶性循环^[16]。因此,单一标志物可能仅能反映病理过程的某一侧面,而联合检测则更符合脓毒症多器官交互作用的复杂性。本研究结果与 Pan 等^[12]的 Meta 分析结果一致,证实了 TIMP-2 与 IGFBP-7 乘积在 SAKI 早期预警中的高敏感度。同时,Chen 等^[17]研究认为, NLR 对 AKI 的发生有良好的预测价值,与本研究结果高度符合。

在 CRRT 时机选择方面,本研究为当前争议提供了新的循证依据。Zarbock 等^[18]研究显示,早期 CRRT(KDIGO 2 期)可改善预后,而 Gaudry 等^[19]研究显示,延迟策略(KDIGO 3 期)更具安全性。这

种分歧可能源于传统指标(如血肌酐值)的滞后性,而 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积通过量化肾小管损伤程度及修复潜能^[20], NLR 通过评估炎症/免疫失衡状态,可更早识别 CRRT 潜在患者。本研究显示,当 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积 $>1.01(\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 且 NLR >15.325 时,患者需行 CRRT 的可能性显著增加(AUC=0.944),这为临床提供了可量化的决策阈值。这一结果支持了 Cheruku 等^[21]提出的观点,即生物标志物驱动的个体化治疗策略可能比固定分期标准更具优势,尤其在脓毒症患者中,炎症与肾损伤的动态变化需要更灵敏的评估工具。

4 缺点与不足

尽管本研究得到了一些有价值的结果,但仍存在以下局限性:首先,单中心研究及样本量较小(100 例)可能限制了结论的外推性,未来需开展多中心、大样本的研究以验证;其次,未纵向监测生物标志物的动态变化,难以明确其与 SAKI 病程进展的因果关系;最后,未纳入其他新兴标志物[如可溶性尿激酶型纤溶酶原激活剂受体(soluble urokinase type plasminogen activator receptor, suPAR)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)]进行对比,可能遗漏更具潜力的组合策略。未来研究可从以下方向深入探索:① 结合多组学技术(如转录组学、代谢组学)揭示 SAKI 的分子网络;② 开展干预性研究,验证基于生物标志物的早期 CRRT 策略是否能改善患者远期预后;③ 开发智能化决策支持系统,整合多指标数据实现实时风险分层。

5 结论

本研究证实,尿 TIMP-2 与 IGFBP-7 的乘积与 NLR 联合应用可显著提升 SAKI 早期诊断及 CRRT 时机选择的精准性。这一结果不仅为脓毒症患者的个体化管理提供了新的生物标志物策略,也为探索脓毒症多器官功能障碍的交互机制提供了重要方向。未来,随着精准医学技术的进步,基于多维度生物标志物的动态监测体系有望成为重症医学的重要支柱,最终改善脓毒症患者的生存质量与临床结局。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Prowle JR. Sepsis-associated AKI [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2018, 13 (2): 339-342. DOI: 10.2215/CJN.07310717.
- [2] Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury [J]. BMJ, 2019, 364: k4891. DOI: 10.1136/bmj.k4891.
- [3] 池锐彬,李超峰,邹启明,等.重症多发伤后急性肾损伤的临床特点和早期诊断 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2022, 29 (5): 577-581. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.05.013.

- [4] Godi I, De Rosa S, Martino F, et al. Urinary [TIMP-2] × [IGFBP7] and serum procalcitonin to predict and assess the risk for short-term outcomes in septic and non-septic critically ill patients [J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10 (1): 46. DOI: 10.1186/s13613-020-00665-9.
- [5] Bu X, Zhang L, Chen PN, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio to acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: a retrospective study [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 372-377. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.02.043.
- [6] 冀晓俊, 林瑾, 王海曼, 等. 凝血 SOFA 评分对严重脓毒症相关性急性肾损伤患者预后的预测价值 [J/CD]. *中华重症医学电子杂志*, 2021, 7 (2): 103-109. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2021.02.002.
- [7] 血液净化急诊临床应用专家共识组. 血液净化急诊临床应用专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26 (1): 24-36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.01.007.
- [8] 张素珍, 唐素娟, 戎珊, 等. 基于机器学习的重症监护病房脓毒性休克患者早期发生急性肾损伤风险的预测模型构建 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (3): 255-259. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211126-01790.
- [9] Hatton GE, Wang YW, Isbell KD, et al. Urinary cell cycle arrest proteins urinary tissue inhibitor of metalloproteinase 2 and insulin-like growth factor binding protein 7 predict acute kidney injury after severe trauma: a prospective observational study [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2020, 89 (4): 761-767. DOI: 10.1097/TA.0000000000002864.
- [10] 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.
- [11] Delrue C, Speeckaert MM. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) as a prognostic biomarker in acute kidney injury: a narrative review [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14 (13): 1350. DOI: 10.3390/diagnostics14131350.
- [12] Pan HC, Yang SY, Chiou TT, et al. Comparative accuracy of biomarkers for the prediction of hospital-acquired acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2022, 26 (1): 349. DOI: 10.1186/s13054-022-04223-6.
- [13] Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality initiative consensus conference: a consensus statement [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3 (10): e2019209. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19209.
- [14] Wu HS, Cao TS, Ji TF, et al. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prognosis and risk of death for adult sepsis patients: a meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1336456. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1336456.
- [15] Huang ZW, Fu ZY, Huang WJ, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: a meta-analysis [J]. *Am J Emerg Med*, 2020, 38 (3): 641-647. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.10.023.
- [16] 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. DOI: 10.1007/s00134-017-4735-y.
- [17] Chen D, Xiao D, Guo JC, et al. Neutrophil-lymphocyte count ratio as a diagnostic marker for acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24 (2): 126-135. DOI: 10.1007/s10157-019-01800-y.
- [18] Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 315 (20): 2190-2199. DOI: 10.1001/jama.2016.5828.
- [19] Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (2): 122-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1603017.
- [20] Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, et al. 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): 1551-1561. DOI: 10.1007/s00134-016-4670-3.
- [21] Cheruku SR, Raphael J, Neyra JA, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: prediction, prevention, and management [J]. *Anesthesiology*, 2023, 139 (6): 880-898. DOI: 10.1097/ALN.0000000000004734.

(收稿日期: 2025-04-30)

(责任编辑: 邸美仙)

• 科研新闻速递 •

7 d 与 14 d 抗菌药物治疗革兰阴性血流感染的系统评价和非劣效性 Meta 分析

在抗菌药物治疗革兰阴性菌血流感染的领域, 治疗持续时间的最佳选择仍然存在争议。传统上, 医生通常会为患者提供为期 2 周的抗菌药物治疗, 但近年来的随机对照试验 (RCT) 开始探讨更短疗程 (如 7 d) 的有效性和安全性。近期有加拿大、瑞士、以色列学者共同进行了一项系统评价和荟萃分析, 旨在能够更准确地评估不同抗菌药物治疗持续时间的效果, 从而为临床决策提供更有力的证据。研究通过系统评价和贝叶斯 Meta 分析, 评估 7 d 疗程在 90 d 全因病死率上是否非劣效于 14 d 疗程。研究者检索了美国国立医学图书馆 PubMed 数据库、Cochrane 临床对照试验中心注册数据库 (Cochrane Central Register of Controlled Trials) 和科学网 (Web of Science) 2022 年 5 月至 2024 年 11 月的文献, 纳入其中比较 7 d 与 14 d 抗菌药物治疗的 RCT 文献。研究由 2 名研究者独立审查, 纳入成人住院患者, 主要病原体为革兰阴性菌 (如肠杆菌目), 且感染源控制充分。研究遵循 PRISMA 指南, 数据由 2 名研究者提取, 所有未发表的数据均直接从研究作者处获得。使用 Cochrane 偏倚风险工具 (第 2 版) 和建议分级评估、制定和评价方法, 一式 2 份评估偏倚风险和证据确定性。通过意向治疗 (ITT) 和符合方案 (PP) 人群的单独随机效应荟萃分析汇总数据。无信息先验概率用于效应, 基于证据的弱信息先验概率用于异质性。采用贝叶斯随机效应模型, 预设非劣效性界值为相对危险度 (RR) ≤ 1.25 , 计算 95% 可信区间 (95%CI) 和非劣效概率。结果: 共纳入 4 项 RCT, ITT 人群 3 729 例 (51.3% 为女性, 中位年龄 67 ~ 79 岁), PP 人群 3 126 例。ITT 分析: 7 d 组 90 d 病死率为 12.0% (226/1 884), 14 d 组为 13.7% (253/1 845), $RR=0.91$ (95%CI 为 0.69 ~ 1.22), 非劣效概率 97.8%。PP 分析: $RR=0.93$ (95%CI 为 0.68 ~ 1.32), 非劣效概率 95.1%。研究人员据此得出结论: 对于感染源控制充分的革兰阴性血流感染患者, 7 d 抗菌药物治疗具有高概率 (> 95%), 非劣效于 14 d 疗程, 支持缩短治疗周期。这一发现为临床实践提供了支持, 建议在适当选择的患者中, 短期抗菌药物治疗可能是合理的选择, 避免了不必要的抗菌药物使用, 从而降低抗菌药物耐药性风险。

蒋佳维、李银平, 编译自《JAMA Netw Open》, 2025, 8 (3): e251421