

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.15.004

尿液 TIMP-2×IGFBP-7 对急性肾损伤的早期诊断价值:meta 分析*

王珍珍^{1,2},郭腾飞^{1,2},吴婷婷³,常永超^{1,2},王瑞丽^{1,2},薛 云^{3△}

1. 河南科技大学临床医学院,河南洛阳 471000;2. 河南科技大学第一附属医院检验科,河南洛阳 471000;3. 河南科技大学医学技术与工程学院,河南洛阳 471000

摘 要:目的 探讨尿液金属蛋白酶组织抑制因子 2(TIMP-2)与胰岛素样生长因子结合蛋白 7(IGFBP-7)的乘积(TIMP-2×IGFBP-7)对急性肾损伤的早期诊断价值。**方法** 系统检索 Cochane library、EMBASE、PubMed 自建库以来至 2018 年 6 月 18 日发表的有关尿液 TIMP-2×IGFBP-7 检测对急性肾损伤诊断价值的文献,根据纳入标准提取文献,运用诊断精确性研究的质量评价 2 对纳入文献进行质量评价。通过亚组分析探究异质性产生的原因。**结果** 该研究纳入 11 篇文献,共 2 655 例患者。分析结果显示,总体灵敏度和特异度分别为 0.76(95%CI:0.73~0.80)、0.56(95%CI:0.54~0.58),阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比分别为 2.12(95%CI:1.77~2.53)、0.32(95%CI:0.22~0.47)、8.88(95%CI:4.78~16.49)。受试者工作特征曲线下面积为 0.819 0(Q*=0.752 6)。亚组分析结果显示,患者来源及临界值的选择可能是导致异质性发生的主要原因。**结论** 尿液 TIMP-2×IGFBP-7 可能是急性肾损伤早期诊断的可靠指标,但由于其异质性的存在,需要高质量、大样本的研究对其进行进一步的验证。

关键词:急性肾损伤; 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; 早期诊断; meta 分析

中图法分类号:R692 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2020)15-2122-05

The value of urine TIMP-2×IGFBP-7 in the early diagnosis of acute kidney injury:a meta-analysis*

WANG Zhenzhen^{1,2},GUO Tengfei^{1,2},WU Tingting³,CHANG Yongchao^{1,2},
WANG Ruili^{1,2},XUE Yun^{3△}

1. Clinical Medical College of Henan University of Science and Technology,Luoyang, Henan 471000,China;2. Department of Clinical Laboratory,the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology,Luoyang, Henan 471000,China;3. College of Medical Technology and Engineering, Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471000,China

Abstract: Objective To investigate the value of the product of tissue inhibitor of metalloproteinase 2 and insulin-like growth factor binding protein 7(TIMP-2×IGFBP-7)in the early diagnosis of acute kidney injury. **Methods** The literatures about the diagnostic value of urine TIMP-2×IGFBP-7 test for acute kidney injury published by Cochane library,EMBASE and PubMed from the establishment of the database to June 18,2018 were systematically searched. According to the inclusion criteria,the literatures were extracted and the quality of the literatures was evaluated by using QUADAS-2. The causes of heterogeneity were explored by subgroup analysis. **Results** In this study,11 literatures were included,with 2 655 patients. The results showed that the combined sensitivity and specificity were 0.76 (95%CI:0.73—0.80),0.56 (95%CI:0.54—0.58),the positive likelihood ratio,the negative likelihood ratio and the diagnostic ratio were 2.12 (95%CI:1.77—2.53),0.32 (95%CI:0.22—0.47) and 8.88 (95%CI:4.78—16.49),respectively. The area under the receiver operating characteristic curve was 0.819 0(Q*=0.752 6). The results of subgroup analysis showed that the choice of patients' source and critical value may be the main cause of heterogeneity. **Conclusion** Urine TIMP-2×IGFBP-7 may be a reliable indicator for early diagnosis of acute renal injury,but due to its heterogeneity,it needs to be further verified by high-quality and large sample research.

Key words: acute kidney injury; tissue inhibitor of metalloproteinase 2; insulin-like growth factor binding protein 7; early diagnosis; meta-analysis

* 基金项目:国家自然科学基金项目(U1704117、31302106)。
作者简介:王珍珍,女,技师,主要从事细菌耐药、临床疾病检验诊断研究。 △ 通信作者,E-mail:xueyun6688@163.com。

急性肾损伤在过去的数十年里其发病率呈上升趋势,现已成为世界越来越受关注的医疗保健问题^[1]。尽管高收入国家和低收入国家急性肾损伤的发生率均在增加,且对疾病的病因和机制也有了越来越深入的了解,但对于急性肾损伤的预防和治疗依然缺乏有效的措施。即使肾功能轻微的急性变化,也会导致短期和长期的并发症,包括慢性肾脏病、终末期肾病和死亡^[2]。急性肾损伤的预后取决于早期诊断和治疗,因此,早期预防及鉴别诊断急性肾损伤是改善患者预后的重要措施^[3]。

血清肌酐值测定和尿排出量是急性肾损伤的主要临床检测指标。然而,由于肌肉量、利尿剂等因素的影响,这两项指标并不能准确反映肾脏的损伤情况。血清肌酐的升高主要由肾小球滤过率降低引起,往往在急性肾损伤发生 2~3 d 后才会升高,因此,血清肌酐并不能作为急性肾损伤的早期诊断指标^[4]。尿量是反映急性肾损伤的一个较好指标,但可信度较低^[5]。研究显示,一些尿液和血液的标志物可用于急性肾损伤的早期诊断,如中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白、肾损伤标志物 1、肝型脂肪酸结合蛋白等^[6-8]。KASHANI 等^[9]的研究通过比较 340 种与急性肾损伤相关的标志物后发现,尿液金属蛋白酶组织抑制因子 2(TIMP-2)与胰岛素样生长因子结合蛋白 7(IGFBP-7)的乘积(TIMP-2×IGFBP-7)对急性肾损伤的诊断价值要优于其他指标,受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)为 0.80。本次 meta 分析的目的是综合已发表的所有符合纳入标准的文献^[9-19],评价尿液 TIMP-2×IGFBP-7 对急性肾损伤的早期诊断价值。

1 资料与方法

1.1 检索策略与研究的选择 2 位研究者系统独立地检索 PubMed、EMBASE、Cochane library 数据库,检索词设定为:tissue inhibitor of metalloproteinase 2、TIMP-2、insulin-like growth factor binding protein 7、IGFBP-7、acute kidney injury、AKI、acute renal failure、ARF、acute kidney disease、acute kidney stress,从各数据库建库以来开始检索至 2018 年 6 月 18 日发表的有关尿液 TIMP-2×IGFBP-7 对急性肾损伤诊断价值的文献,文献语种限定为英文。

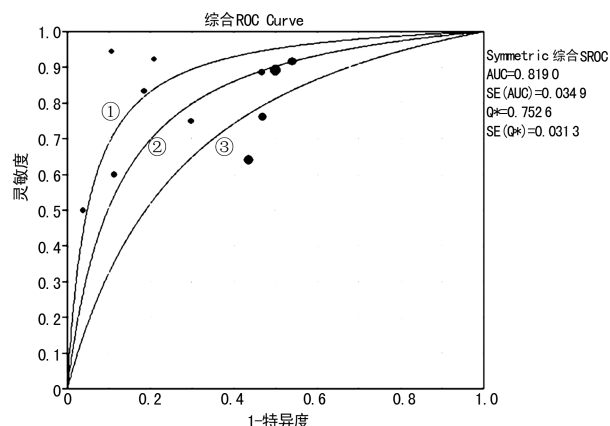
纳入标准:(1)纳入研究对象为成年人,即年龄≥18 岁;(2)明确提供了急性肾损伤的诊断标准,如改善全球肾脏病预后组织制订的诊断标准;(3)提供真阳性(TP)、假阳性(FP)、真阴性(TN)、假阴性(FN)的例数;(4)通过尿液 TIMP-2×IGFBP-7 检测进行急性肾损伤的早期诊断。排除标准:(1)基于同一研究数据进行重复报道的文献;(2)综述、信件及 meta 分析等。2 位研究者根据检索标准独立判断检索到的文献是否符合纳入标准,出现分歧则通过共同研究解决,若分歧不能达到统一则与第 3 位研究者共同研究解决。

1.2 数据提取及文献质量评价 纳入研究确定之后,2 位研究者通过仔细阅读纳入的文献全文,使用预先绘制的表格独立提取数据,内容包括国家、文献第一作者、时间、研究设计、研究对象例数、年龄、来源、临界值、TP、FP、TN、FN 等。根据诊断精确性研究的质量评价 2(QUADAS-2)对纳入研究的质量进行评价。数据各自提取完成后,对纳入文献进行质量评价,2 位研究者进行交叉检查,若存在分歧,则经过讨论解决分歧,若分歧不能达到一致则与第 3 位研究者共同研究解决^[20]。

1.3 统计学处理 计算所有纳入文献的灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比及其相应的 95%CI 并进行汇总分析。通过 ROC 曲线分析,AUC 接近 1 则认为 TIMP-2×IGFBP-7 具有较好的诊断准确性^[13]。进行 Spearman 相关分析, $P<0.05$ 提示有明显的临界值效应^[14]。运用 Cochran's Q 检验及 I^2 评价纳入文献之间的异质性,通常认为 Cochran's Q 检验 $P<0.05$ 表示纳入文献之间存在异质性,通过 I^2 值的大小判断异质性高低($<30.0\%$ 表示低度异质性,30.0%~50.0%表示中度异质性, $>50.0\%$ 表示高度异质性),当纳入文献之间存在异质性时,选用随机效应模型进行分析,反之则选用固定效应模型分析^[12]。数据采用 meta-disc1.4 及 Review Manager5.3 软件进行分析。

2 结果

2.1 纳入研究概况 初步检索共纳入 161 篇文献,去除重复文献 42 篇,通过阅读题目及摘要去除不符合纳入标准的文献 43 篇,剩余 76 篇,通过阅读全文去除会议论文摘要 39 篇,研究对象不符合纳入标准 4 篇,综述 22 篇。最终共计纳入文献 11 篇进行分析,见表 1。本次研究所纳入 11 篇文献共包含 2 655 例患者,其中 7 篇文献所使用尿液 TIMP-2×IGFBP-7 检测的临界值为 $0.30(\text{ng/mL})^2/1\ 000$,多数文献纳入研究对象来源于 ICU 患者。应用 QUADAS-2 对所纳入文献进行质量评价。



注:每个原点代表所纳入的 1 篇文章,原点大小代表文章中纳入标本量的大小。②表示综合 ROC 曲线;①、③表示可信区间。

图 1 尿液 TIMP-2×IGFBP-7 诊断急性肾损伤的 ROC 曲线

2.2 尿液 TIMP-2×IGFBP-7 对急性肾损伤诊断价值的汇总分析 各文献所研究尿液 TIMP-2×IGFBP-7 对急性肾损伤早期诊断的灵敏度、特异度各不相同,AUC 值为 0.633~0.971。通过临界值诊断分析可得 Spearman 相关系数为 0.291, $P=0.385$,表明已有研究之间的异质性与临界值效应无关。总体灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比的 I^2 分别为 84.2%、92.3%、78.5%、76.7%、77.7%,表明总体之间具有高度异质性。因此,采用随机效应模型进行分析,结果显示,尿液 TIMP-2×IGFBP-7 对急性肾损伤的总体灵敏度为 0.76(95%CI:0.73~0.80);总体特异度为 0.56(95%CI:0.54~0.58)。总体阳性似然比为 2.12(95%CI:1.77~2.53),总体阴性似然比为 0.32(95%CI:0.22~0.47)。总体诊断比值比

为 8.88(95%CI:4.78~16.49)。ROC 曲线的 AUC 为 0.819 0,并且 $Q^*=0.752\ 6$,表明 TIMP-2×IGFBP-7 对急性肾损伤的诊断准确性较高。见图 1。

根据临界值、纳入对象来源的不同分别进行亚组分析。根据临界值的不同将纳入文献分为 2 组,即“0.30 组”(文献所采用尿液 TIMP-2×IGFBP-7 检测的临界值为 $0.30\text{ (ng/mL)}^2/1\ 000$,7 篇)和“非 0.30 组”(文献所采用尿液 TIMP-2×IGFBP-7 检测的临界值非 $0.30\text{ (ng/mL)}^2/1\ 000$,4 篇)。根据纳入对象来源的不同分为“心脏手术组”(5 篇)和“ICU 及其他组”(6 篇)。通过亚组分析其 I^2 均有不同程度的降低,表明所纳入 11 篇文献的异质性可能是由临界值或纳入对象来源的不同所引起。见表 2。

表 1 纳入文献数据及其特征

文献	时间	国家	研究设计	样本量(<i>n</i>)	来源	年龄(岁)	临界值 [$\text{(ng/mL)}^2/1\ 000$]	TP	FP	FN	TN	灵敏度	特异度	AUC
KASHANI 等 ^[9]	2013	欧洲、北美	多中心、前瞻性研究	728	ICU	急性肾损伤:65(57~77) 非急性肾损伤:64(52~73)	0.30	90	313	11	314	0.89	0.50	0.800
BIHORAC 等 ^[10]	2014	美国	多中心、前瞻性研究	408	ICU	急性肾损伤:62±16 非急性肾损伤:63±17	0.30	65	182	6	155	0.92	0.46	0.820
HOSTE 等 ^[11]	2014	美国	多中心、前瞻性研究	153	ICU	急性肾损伤:64(54~75) 非急性肾损伤:65(54~78)	0.30	54	43	7	49	0.89	0.53	0.790
MEERSCH 等 ^[12]	2014	德国	前瞻性研究	50	CPB	急性肾损伤:70±12 非急性肾损伤:72±11	0.50	24	5	2	19	0.92	0.81	0.840
PILARCZY 等 ^[13]	2014	德国	前瞻性研究	60	CABG	急性肾损伤:76.2±3.9 非急性肾损伤:68.8±9.1	0.89	5	10	1	44	0.80	0.81	0.869
WEITZ 等 ^[14]	2015	德国	前瞻性研究	42	CABG	急性肾损伤:66(61~73) 非急性肾损伤:75(72~81)	1.07	8	1	8	25	0.47	0.96	0.706
DUSSE 等 ^[15]	2016	德国	前瞻性研究	40	TAVI	急性肾损伤:81.4±4.2 非急性肾损伤:80.7±5.9	1.03	8	3	0	29	1.00	0.90	0.971
KIMMEL 等 ^[16]	2016	德国	前瞻性研究	298	ED	急性肾损伤:65±16 非急性肾损伤:63±14	0.30	35	118	11	134	0.76	0.53	0.760
OEZKUR 等 ^[17]	2017	德国	前瞻性研究	100	ICU	NC+:71(63~77) NC-:66(60~75)	0.30	12	9	8	71	0.60	0.89	0.744
WANG 等 ^[18]	2017	中国	前瞻性研究	57	C.S	急性肾损伤:64(58~69) 非急性肾损伤:53(46-63)	0.30	15	11	5	26	0.75	0.70	0.800
DI LEO 等 ^[19]	2018	意大利	多中心、前瞻性研究	719	ICU	NC+:69(52~78) NC-:68(51~78)	0.30	153	209	86	271	0.64	0.56	0.633

注:ICU 表示重症监护病房,CPB 表示心脏转流术,CABG 表示冠状动脉旁路手术,TAVI 表示经导管主动脉瓣植入术,ED 表示急诊科,C.S 表示心脏手术,NC+ 表示肾检测试验阳性,NC- 表示肾检测试验阴性。

表 2 临界值与患者来源亚组分析结果

项目	组别	灵敏度(95%CI)	特异度(95%CI)	阳性似然比(95%CI)	阴性似然比(95%CI)	诊断比值比(95%CI)	AUC
整体		0.76(0.73~0.80)	0.56(0.54~0.58)	2.12(1.77~2.53)	0.32(0.22~0.47)	8.88(4.78~16.49)	0.819 0
临界值[$\text{(ng/mL)}^2/1\ 000$]	0.30 组	0.79(0.68~0.87)	0.83(0.76~0.88)	4.44(2.73~7.23)	0.26(0.11~0.59)	20.86(7.84~55.52)	0.758 9
	非 0.30 组	0.76(0.72~0.80)	0.53(0.51~0.55)	1.74(1.53~1.97)	0.34(0.21~0.56)	5.92(3.10~11.31)	0.928 4
患者来源	心脏手术组	0.76(0.72~0.79)	0.54(0.51~0.56)	1.77(1.56~2.01)	0.34(0.22~0.54)	6.01(3.32~10.88)	0.896 6
	ICU 及其他组	0.80(0.68~0.90)	0.86(0.79~0.91)	5.39(3.46~8.38)	0.19(0.05~0.77)	38.43(12.85~114.9)	0.756 4

3 讨 论

在 ICU 患者中,急性肾损伤与高患病率和死亡率

密切相关,当前诊断急性肾损伤的主要依据为血清肌酐和尿排出量,然而这两项指标的应用,可能会导致

急性肾损伤诊断的延误,从而错过最佳治疗时机。因此,大量研究开始寻找急性肾损伤的早期诊断标志物^[21]。2014 年,美国食品和药物管理局批准了一项基于尿液 TIMP-2×IGFBP-7 的联合检测研究,以检测某些危重患者是否有中重度急性肾损伤的发病风险^[22]。为了获得更为准确的关于尿液 TIMP-2×IGFBP-7 检测对急性肾损伤诊断价值的相关数据,笔者进行了本次 meta 分析。本研究纳入 11 篇文献,共计 2 655 例患者,结果显示,尿液 TIMP-2×IGFBP-7 检测是急性肾损伤早期诊断的有效预测指标。总体灵敏度及特异度分别为 0.76、0.56,表明尿液 TIMP-2×IGFBP-7 对急性肾损伤早期诊断准确性较高。阳性似然比、阴性似然比是具有更高临床意义的诊断性指标,在本研究中总体阳性似然比为 2.12,表明急性肾损伤患者尿液 TIMP-2×IGFBP-7 阳性的概率是非急性肾损伤患者的 2.12 倍;总体阴性似然比为 0.32,表明急性肾损伤患者尿液 TIMP-2×IGFBP-7 阴性的概率是非急性肾损伤患者的 0.32 倍。ROC 曲线的 AUC 为 0.819 0,并且 $Q^* = 0.752 6$ 。诊断比值比是检测准确性的单一指标,数值越大表明诊断准确性越高,本研究的总体诊断比值比为 8.88,表明总体准确性较高。

亚组分析结果显示,临界值及患者来源的不同可能是导致异质性产生的主要原因。当患者来源主要为心脏手术患者时,尿液 TIMP-2×IGFBP-7 对其患急性肾损伤早期诊断的 AUC 为 0.896 6,高于总体 AUC(0.819 0)。根据尿液 TIMP-2×IGFBP-7 检测临界值的不同进行亚组分析发现,当临界值非 $0.30 \text{ (ng/mL)}^2 / 1\ 000$ 时,其 AUC 为 0.928 4,且所纳入文献之间的异质性明显降低。因此,需要更多更大样本的临床试验来判断尿液 TIMP-2×IGFBP-7 检测对不同疾病及采用不同临界值时其对急性肾损伤早期诊断的价值。

TIMP-2 和 IGFBP-7 是 G 期细胞周期阻滞标志物,可以反应导致急性肾损伤的损伤前细胞状态^[23]。急性肾损伤的发生与多种因素相关,如炎症、氧化应激、凋亡等^[24-25]。TIMP-2 和 IGFBP-7 可以参与以上机制的发生,从而反映肾脏的早期损伤状态^[26]。有证据表明,TIMP-2 和 IGFBP-7 能够标记受损的肾小管上皮,并在发生脓毒症和缺血性损伤时发出信号,从而产生肾脏应激^[27]。一项多中心研究显示,当临床模式结合尿液 TIMP-2×IGFBP-7 检测用于诊断急性肾损伤时,其 AUC 由 0.70 增加至 0.86,此外,单独使用尿液 TIMP-2×IGFBP-7 检测急性肾损伤其 AUC 为 0.82,差异有统计学意义^[10]。这些结果表明,结合临床特征和特异性生物标志物,可以提高急性肾损伤的诊断准确性。

综上所述,尿液 TIMP-2×IGFBP-7 是急性肾损伤的有效预测指标,可能为急性肾损伤的早期诊断、早期治疗提供依据,从而降低患者的发病率和死亡率。

参考文献

- [1] HOSTE E A, BAGSHAW S M, BELLOMO R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study[J]. *Intens Care Med*, 2015, 41(8):1411-1423.
- [2] LAMEIRE N H, BAGGA A, CRUZ D, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern[J]. *Lancet*, 2013, 382(9887):170-179.
- [3] LI P K, BURDMANN E A, MEHTA R L. Acute kidney injury: global health alert[J]. *Transplant*, 2013, 95(5):653-657.
- [4] COCA S G, YALAVARTHY R, CONCATO J, et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review[J]. *Kidney Int*, 2008, 73(9):1008-1016.
- [5] BELLOMO R, KELLUM J A, RONCO C. Acute kidney injury[J]. *Lancet*, 2012, 380(9843):756-766.
- [6] SHAO X, TIAN L, XU W, et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e84131.
- [7] ZHANG A, CAI Y, WANG P F, et al. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1):41.
- [8] SUSANTITAPHONG P, SIRIBAMRUNGWONG M, DOI K, et al. Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(3):430-439.
- [9] 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.
- [10] 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 Resp Crit Care Med*, 2014, 189(8):932-939.
- [11] HOSTE E A, MCCULLOUGH P A, KASHANI K, et al. Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers[J]. *Nephrol Dialy Transplant*, 2014, 29(11):2054-2061.
- [12] MEERSCH M, SCHMIDT C, VAN AKEN H, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e93460.
- [13] PILARCZY K, EDAYADIYIL-DUDASOVA M, WENDT D, et al. Urinary[TIMP-2]×[IGFBP7] for early prediction of acute kidney injury after coronary artery bypass surgery[J]. *Ann Intensive Care*, 2015, 5(1):50.
- [14] WETZ A J, RICHARDT E M, WAND S, et al. Quantification of urinary TIMP-2 and IGFBP-7: an adequate diagnostic test to predict acute kidney injury after cardiac surgery? [J]. *Critical Care*, 2015, 19(1):3.
- [15] DUSSE F, EDAYADIYIL-DUDASOVA M, THIELMANN M, et al. Early prediction of acute kidney(下转第 2129 页)

括:ApoE 能调控血浆中脂蛋白的清除与脂蛋白的氧化,从而增加外周细胞胆固醇的流出,达到维持血浆胆固醇总体内稳态的作用;ApoE 可抑制血小板衍生生长因子诱导的血管平滑肌细胞的迁移、增殖活动;ApoE 可以调节血小板功能,通过激活一氧化氮合酶,促使血小板产生足够的一氧化氮达到抑制血小板聚集的作用;ApoE 亦可通过减少 T 淋巴细胞活化,达到抑制白细胞介素-2 的产生及淋巴细胞增殖的作用^[8-9]。本研究结果也进一步支持 ApoE 可参与动脉粥样硬化发生、发展过程中。

本研究的不足之处:(1)未能通过大样本数据获取资料;(2)本研究为横断面研究,无法确定 ApoE 与颈动脉粥样硬化斑块发生之间的因果关系。因此,若要进一步确定 ApoE 在颈动脉粥样硬化斑块中的临床应用价值,需要更深入的研究。

参考文献

- [1] ZHANG Y B, XU R, LI X J, et al. Effects of icariin on long noncoding RNA and mRNA expression profile in the aortas of ApoE-deficient mice[J]. Biosci Rep, 2019, 39 (7):BSR20190855.
- [2] HIETARANTA-LUOMA H L, TRINGHAM M, KARJALAINEN H, et al. A long-term follow-up study on disclosing genetic risk information (ApoE) to promote healthy lifestyles in finland[J]. Lifestyle Genom, 2018, 11 (上接第 2125 页)
- injury after transapical and transaortic aortic valve implantation with urinary G1 cell cycle arrest biomarkers [J]. BMC Anesthesiol, 2015, 19: 290.
- [16] KIMMEL M, SHI J, WASSER C, et al. Urinary[TIMP-2] * [IGFBP7]-novel biomarkers to predict acute kidney injury [J]. Am J Nephrol, 2016, 43(5): 375-382.
- [17] OEZKUR M, MAGYAR A, THOMAS P, et al. TIMP-2 * IGFBP7 (Nephrocheck(R)) measurements at intensive care unit admission after cardiac surgery are predictive for acute kidney injury within 48 hours [J]. Kidney Blood Press Res, 2017, 42(3): 456-467.
- [18] WANG Y, ZOU Z, JIN J, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 for the prediction of acute kidney injury following cardiac surgery[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 177.
- [19] DI LEO L, NALESSO F, GARZOTTO F, et al. Predicting acute kidney injury in intensive care unit patients: the role of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 and insulin-like growth factor-binding protein-7 biomarkers[J]. Blood Purificat, 2018, 45(1/3): 270-277.
- [20] WHITING P F, RUTJES A W, WESTWOOD M E, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(8): 529-536.
- [21] PENCINA M J, D'AGOSTINO SR R B, STEYERBERG

- (3/6): 147-154.
- [3] HANH N T, NHUNG B T, DAO D T, et al. Association of apolipoprotein E poly morphism with plasma lipid disorders, independent of obesity-related traits in Vietnamese children[J]. Lipids Health Dis, 2016, 15(1): 176.
- [4] 谢宏. 颈动脉超声检查对动脉粥样硬化的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(4): 539-540.
- [5] 尚守亮, 赵小云. LP-PLA2 及 LDL-C 水平与 2 型糖尿病并发血管病变的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(20): 3089-3091.
- [6] 凌启节. 血清 LP(a)、ApoE 水平与大动脉粥样硬化型脑梗死的关系[J]. 皖南医学院学报, 2017, 36(6): 552-554.
- [7] CHERNICK D, ORTIZ-VALLE S, JEONG A, et al. Peripheral versus central nervous system ApoE in Alzheimer's disease: interplay across the blood-brain barrier [J]. Neurosci Lett, 2019, 708: 134306.
- [8] 余汉忠, 李磊, 牛璐璐, 等. 糖尿病视网膜病变患者 ApoE 等位基因多态性的研究[J]. 检验医学与临床, 2019, 16 (3): 320-326.
- [9] PLUIJMERT N J, DEN HAAN M C, VAN ZUYLEN V L, et al. Hypercholesterolemia affects cardiac function, infarct size and inflammation in ApoE * 3-Leiden mice following myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. PLoS One, 2019, 14(6): e0217582.

(收稿日期: 2019-12-20 修回日期: 2020-04-16)

- E W. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers[J]. Stat Med, 2011, 30(1): 11-21.
- [22] VIJAYAN A, FAUBEL S, ASKENAZI D J, et al. Clinical use of the urine biomarker[TIMP-2] * [IGFBP7] for acute kidney injury risk assessment[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 68(1): 19-28.
- [23] RONCO C. Acute kidney injury: from clinical to molecular diagnosis[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 201.
- [24] WANG Z, HOLTHOFF J H, SEELY K A, et al. Development of oxidative stress in the peritubular capillary microenvironment mediates sepsis-induced renal microcirculatory failure and acute kidney injury[J]. Am J Pathol, 2012, 180(2): 505-516.
- [25] HUSI H, HUMAN C. Molecular determinants of acute kidney injury[J]. J Int Violence Res, 2015, 7(2): 75-86.
- [26] YANG Q H, LIU D W, LONG Y, et al. Acute renal failure during sepsis: potential role of cell cycle regulation [J]. J Infect, 2009, 58(6): 459-464.
- [27] STETLER-STEVENSON W G. Tissue inhibitors of metalloproteinases in cell signaling: metalloproteinase-independent biological activities[J]. Sci Signal, 2008, 1(27): 1-19.

(收稿日期: 2019-12-11 修回日期: 2020-04-06)