

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.09.010

血清 vWF、sICAM-1、KIM-1 水平对肝硬化患者发生急性肾损伤的诊断价值

陈国雁, 尚精娟, 李敏虹, 常 玲, 张慧君

上海中医药大学附属第七人民医院消化内科, 上海 200137

摘 要:目的 观察血清血管性血友病因子(vWF)、可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)、肾损伤分子 1(KIM-1)水平对肝硬化患者发生急性肾损伤的诊断价值。方法 选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在该院诊治的肝硬化患者 178 例为肝硬化组,根据是否发生急性肾损伤分为急性肾损伤组(95 例)和肾功能正常组(83 例)。选择同期该院健康体检者 65 例为对照组。比较肝硬化组与对照组血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平;分析血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平与肝硬化患者 Child-Pugh 分级、急性肾损伤的关系;分析血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 对肝硬化患者发生急性肾损伤的诊断价值。结果 肝硬化组血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Child-Pugh 分级 C 级患者血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平明显高于 B 级和 A 级患者,而 B 级患者血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平明显高于 A 级患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。急性肾损伤组血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平明显高于肾功能正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。急性肾损伤 3 期患者血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平明显高于 2 期和 1 期患者,2 期患者血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平明显高于 1 期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 联合检测诊断肝硬化患者发生急性肾损伤的灵敏度为 92.6%,特异度为 83.1%,曲线下面积为 0.949,高于各项指标单独检测($P < 0.05$)。结论 血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平与肝硬化患者的肝脏储备功能和急性肾损伤严重程度具有一定的联系,联合检测对肝硬化患者发生急性肾损伤具有较高的诊断效能。

关键词:血管性血友病因子; 可溶性细胞间黏附分子 1; 肾损伤分子 1; 肝硬化; 急性肾损伤

中图分类号:R575.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)09-1188-05

The diagnostic value of serum vWF, sICAM-1 and KIM-1 levels for acute kidney injury in patients with liver cirrhosis

CHEN Guoyan, SHANG Jingjuan, LI Minhong, CHANG Ling, ZHANG Huijun

Department of Gastroenterology, Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of serum von willebrand factor (vWF), soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) and kidney injury molecule 1 (KIM-1) levels for acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. **Methods** A total of 178 patients with liver cirrhosis who were diagnosed and treated in this hospital from January 2019 to December 2020 were selected as the liver cirrhosis group, and were further divided into the acute kidney injury group (95 cases) and the normal renal function group (83 cases) according to whether acute kidney injury occurred or not. A total of 65 healthy people underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. Compared the serum vWF, sICAM-1 and KIM-1 levels between the liver cirrhosis group and control group. The relationship of serum vWF, sICAM-1 and KIM-1 levels with Child-Pugh classification and acute kidney injury of liver cirrhosis patients was analyzed. Analyzed the diagnostic value of serum vWF, sICAM-1 and KIM-1 for acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. **Results** The levels of serum vWF, sICAM-1 and KIM-1 in the liver cirrhosis group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum vWF, sICAM-1 and KIM-1 in patients with Child-Pugh class C were significantly higher than those in patients with class B and A, while the levels of serum vWF, sICAM-1 and KIM-1 in patients with class B were significantly higher than those in patients with class A, the differences

作者简介:陈国雁,女,副主任医师,从事胃肠道疾病的临床研究。

本文引用格式:陈国雁,尚精娟,李敏虹,等.血清 vWF、sICAM-1、KIM-1 水平对肝硬化患者发生急性肾损伤的诊断价值[J].检验医学与临床,2022,19(9):1188-1192.

were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum vWF, sICAM-1 and KIM-1 in the acute kidney injury group were significantly higher than those in the normal renal function group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum vWF, sICAM-1 and KIM-1 in patients with stage 3 acute kidney injury were significantly higher than those in patients with stage 2 and 1, and the levels of serum vWF, sICAM-1 and KIM-1 in patients with stage 2 were significantly higher than those in patients with stage 1, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The combined detection of serum vWF, sICAM-1 and KIM-1 in the diagnosis of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis had a sensitivity of 92.6%, a specificity of 83.1%, and an area under the curve of 0.949, which was higher than the independent detection of each index ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum vWF, sICAM-1 and KIM-1 levels have a certain relationship with the liver reserve function and the degree of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis, and the combined detection has high diagnostic efficiency for acute kidney injury in patients with liver cirrhosis.

Key words: von willebrand factor; soluble intercellular adhesion molecule 1; kidney injury molecule 1; liver cirrhosis; acute kidney injury

肝硬化是多种原因导致的终末期肝病,近年来其发病率和病死率不断增加,全球每年因肝硬化死亡的患者达 100 万,在引起死亡的常见的疾病中占第 14 位^[1]。急性肾损伤是终末期肝病最严重的并发症之一,常提示患者预后不良,合并急性肾损伤的患者 30 d 内病死率是无并发症患者的 10 倍左右^[1]。肝硬化患者急性肾损伤表现为肾小球滤过率的急剧下降,血清肌酐和尿素氮水平迅速升高,最终导致水钠潴留的发生。急性肾损伤早期一般是功能性的,若能早发现、早治疗,可以逆转,若发生肝肾综合征则导致肾衰竭,甚至危及患者生命^[2]。现有的肾小球滤过率、血清肌酐和尿素氮等常规指标对早期急性肾损伤的诊断价值有限。因此,寻找特异度和灵敏度高的急性肾损伤评估指标,对改善患者预后具有重要的价值。急性肾损伤主要病理表现为肾间质炎性反应和血管损伤。血管性血友病因子(vWF)是一种多聚体糖蛋白,由巨核细胞和内皮细胞合成,与肾损伤的发生有关^[3]。在急性肾损伤引起的炎性反应中,可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)介导细胞与细胞、细胞基质之间的黏附作用,出现表达水平明显升高^[4]。肾损伤分子 1(KIM-1)是肾损伤的重要标志物,常用于各种肾损伤的早期识别^[5]。本研究分析了血清 vWF、sICAM-1、KIM-1 水平对肝硬化患者发生急性肾损伤的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在本院诊治的肝硬化患者 178 例为肝硬化组,其中男 112 例,女 66 例;年龄 35~79 岁,平均(58.28±12.62)岁;体质指数(BMI)为(23.74±1.26) kg/m²。根据是否发生急性肾损伤分为急性肾损伤组(95 例)和肾功能正常组(83 例)。选择同期本院健康体检者 65 例为对照组,其中男 38 例,女 27 例;年龄 37~79 岁,平均(58.87±11.83)岁;BMI 为(23.18±1.03) kg/m²。纳入标准:肝硬化患者均符合相关诊断

标准;无手术史。排除标准:其他原因引起的肾损伤;合并恶性肿瘤和血液系统疾病;合并其他脏器功能衰竭;合并智力障碍和精神疾病。两组年龄、性别和 BMI 等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准和分组 急性肾损伤的诊断标准:尿量 <0.5 mL/(kg·h),并且持续超过 6 h;血清肌酐水平超过基线水平 1.5 倍,持续超过 7 d;在 48 h 内出现血清肌酐水平超过 26.5 μ mol/L,符合上述任意一条者即可诊断。急性肾损伤的分期标准:1 期为 7 d 内血清肌酐水平超过基线水平的 1.5~ <2.0 倍,尿量 <0.5 mL/(kg·h)持续 6~12 h;2 期为血清肌酐水平超过基线水平的 2~ <3 倍,持续 12 h 以上尿量 <0.5 mL/(kg·h);3 期为血清肌酐水平超过基线水平的 3 倍及以上,或者血清肌酐 ≥ 353.6 μ mol/L,或者采用肾脏替代治疗,或者超过 24 h 尿量 <0.3 mL/(kg·h),或者超过 12 h 无尿。根据急性肾损伤分期标准,将合并急性肾损伤的肝硬化患者分为 1 期 30 例,2 期 37 例和 3 期 28 例。根据 Child-Pugh 分级标准对肝硬化患者进行分级,评分内容包括一般状况、血清胆红素、清蛋白、凝血酶原时间和腹水,每个项目评分为 1~3 分,将各项得分相加为总分,总分 5~15 分,其中 5~6 分为 A 级(28 例);7~9 分为 B 级(65 例); ≥ 10 分为 C 级(85 例),分数越高肝损伤越严重,肝脏储备功能越差。

1.2.2 血清标本采集和指标检测 抽取研究对象肘静脉血约 5 mL,在室温下静置约 20 min,然后以 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 15 cm,取上清液约 3 mL,放置在一 80 $^{\circ}$ C 的冰箱中保存待测。采用双抗体夹心固相酶联免疫吸附试验检测血清 vWF 水平,采用酶联免疫吸附试验检测血清 sICAM-1 和 KIM-1 水平,所有试剂盒为 R&D 公司产品,严格按

照试剂盒说明书进行操作。

1.3 观察指标 比较肝硬化组与对照组血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平;分析血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平与肝硬化患者 Child-Pugh 分级、急性肾损伤的关系;分析血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 对肝硬化患者发生急性肾损伤的诊断价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。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,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数或百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行诊断效能评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝硬化组和对照组血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平比较 肝硬化组血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 肝硬化组和对照组血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	vWF (ng/mL)	sICAM-1 (μg/L)	KIM-1 (ng/L)
肝硬化组	178	16.04±3.77	460.14±52.90	5.42±2.08
对照组	65	8.37±1.63	197.38±37.92	3.72±0.87
<i>t</i>		15.854	42.713	8.966
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 肝硬化患者血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平与 Child-Pugh 分级的关系 Child-Pugh 分级 C 级患者血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平明显高于 B 级和 A 级患者,而 B 级患者血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平明显高于 A 级患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 肝硬化患者血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平与急性肾损伤的关系 急性肾损伤组血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平明显高于肾功能正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 肝硬化合并急性肾损伤患者血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平与急性肾损伤分期的关系 急性肾

损伤 3 期患者血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平明显高于 2 期和 1 期患者,2 期患者血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平明显高于 1 期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 对肝硬化患者发生急性肾损伤的诊断效能 血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 联合检测诊断肝硬化患者发生急性肾损伤的灵敏度为 92.6%,特异度为 83.1%,曲线下面积(AUC)为 0.949,明显高于各指标单独检测,见表 5、图 1。

表 2 不同 Child-Pugh 分级的肝硬化患者血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Child-Pugh 分级	<i>n</i>	vWF (ng/mL)	sICAM-1 (μg/L)	KIM-1 (ng/L)
A 级	28	10.51±1.24	383.74±16.63	2.62±0.79
B 级	65	14.26±1.11 ^a	435.39±15.69 ^a	4.34±0.54 ^a
C 级	85	19.22±2.38 ^{ab}	504.24±35.10 ^{ab}	7.17±1.46 ^{ab}
<i>F</i>		281.371	254.459	225.926
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 A 级比较,^a $P < 0.05$;与 B 级比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 急性肾损伤组与肾功能正常组血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	vWF (ng/mL)	sICAM-1 (μg/L)	KIM-1 (ng/L)
急性肾损伤组	95	17.95±3.60	482.99±51.43	6.37±2.20
肾功能正常组	83	13.85±2.61	433.99±41.36	4.32±1.31
<i>t</i>		8.787	6.937	7.697
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 不同急性肾损伤分期患者血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

急性肾损伤分期	<i>n</i>	vWF (ng/mL)	sICAM-1 (μg/L)	KIM-1 (ng/L)
1 期	30	13.88±2.21	426.04±23.78	3.94±1.15
2 期	37	18.29±0.88 ^a	483.06±15.34 ^a	6.51±0.57 ^a
3 期	28	21.87±2.08 ^{ab}	543.91±28.92 ^{ab}	8.82±1.29 ^{ab}
<i>F</i>		149.127	194.993	166.688
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 1 期比较,^a $P < 0.05$;与 2 期比较,^b $P < 0.05$ 。

表 5 血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 单独及联合检测对肝硬化患者发生急性肾损伤的诊断效能

指标	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
vWF	16.15 ng/mL	71.6	84.3	0.828	0.765~0.880
sICAM-1	465.21 μg/L	63.2	78.3	0.766	0.697~0.826
KIM-1	6.17 ng/L	60.0	95.2	0.801	0.735~0.857
vWF+sICAM-1+KIM-1	—	92.6	83.1	0.949	0.906~0.976

注:—表示无数据。

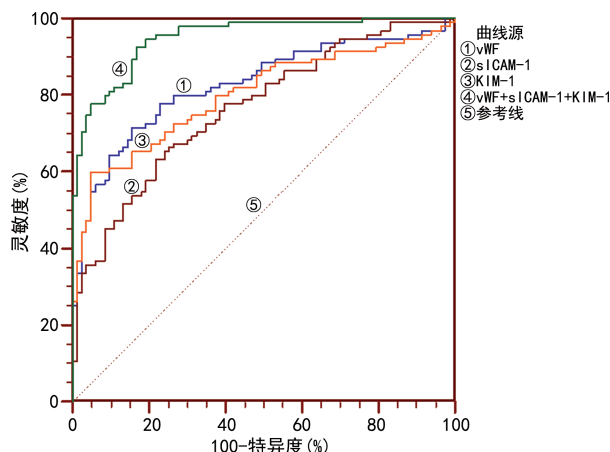


图1 血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 单独及联合检测诊断肝硬化患者发生急性肾损伤的 ROC 曲线

3 讨论

肝硬化患者随着病情的进展,常出现水钠潴留,血清肌酐和尿素氮水平明显升高,最终发生急性肾损伤。传统的肾损伤评价指标为血清肌酐和尿素氮,但其易受到非肾脏因素的影响,灵敏度不高,容易导致医生对患者病情的评估不准确^[6]。肝硬化发生急性肾损伤的患者病死率很高,预后较差,若能早期诊断和治疗,肾损伤可能逆转,从而改善患者的预后和生存质量,因此,寻找能够早期诊断急性肾损伤的标志物具有重要意义。

肝硬化患者肝内血管张力增高,引起血管内皮功能紊乱,而 vWF 是反映血管内皮功能紊乱的重要指标,当血管破裂时 vWF 与血小板膜受体和内皮下胶原结合,导致血栓形成^[7-8]。本研究表明,肝硬化组血清 vWF 水平明显高于对照组,并且血清 vWF 水平随着 Child-Pugh 分级的升高而升高,说明血清 vWF 可作为反映肝脏储备功能的指标。研究表明,vWF 水平升高提示肝硬化患者肝内血管内皮功能紊乱加剧,肝内微循环障碍、巨噬细胞激活,导致肝纤维化、肝静脉顺应性降低^[9]。本研究还发现,急性肾损伤组血清 vWF 水平明显高于肾功能正常组,且随着急性肾损伤分期的增加血清 vWF 水平逐渐升高,提示血清 vWF 与肝硬化患者急性肾损伤严重程度有关,与相关文献报道的结果类似^[10]。同时,当血清 vWF 取截断值为 16.15 ng/mL 时,诊断肝硬化患者发生急性肾损伤的灵敏度为 71.6%,特异度为 84.3%,AUC 为 0.828,具有较高的诊断价值。已知 vWF 可以作为血管内皮损伤和血液高凝状态的评价指标,而急性肾损伤患者血液往往呈现高凝状态和内皮功能损伤^[11]。

sICAM-1 是细胞间黏附分子从血管内皮细胞表面脱落形成的可溶性形式,是反映血管损伤和内皮细胞炎症的重要因子,肝硬化患者由于白细胞和血管内皮细胞的黏附性增加,导致微血管阻塞,形成微循环障碍^[12]。同时,激活的白细胞能够导致机体氧自由基和血管活性物质释放增加,形成恶性循环,加重血管

内皮损伤,导致靶向器官(如肾脏)的损伤^[13]。本研究表明,肝硬化组血清 sICAM-1 水平明显高于对照组,并且血清 sICAM-1 水平随着 Child-Pugh 分级的升高而升高,说明血清 sICAM-1 水平可作为反映肝脏储备功能的指标,与文献^[14]报道一致。本研究显示,肝硬化患者中急性肾损伤组血清 sICAM-1 水平明显高于肾功能正常组,且随着急性肾损伤分期的增加血清 sICAM-1 水平逐渐升高,提示血清 sICAM-1 与肝硬化患者的急性肾损伤严重程度有关。并且当血清 sICAM-1 取截断值为 465.21 $\mu\text{g/L}$ 时,其诊断肝硬化患者发生急性肾损伤的灵敏度为 63.2%,特异度为 78.3%,AUC 为 0.766,说明血清 sICAM-1 可作为诊断急性肾损伤的指标之一。研究显示,sICAM-1 参与了肾纤维化过程,其与受体结合后激活白细胞,后者分泌大量的促纤维因子,激活成纤维细胞,导致组织内胶原合成增加和细胞外基质聚集,最终导致肾损伤^[15]。也有研究表明,sICAM-1 是反映肾功能损伤严重程度的重要指标^[16]。

KIM-1 是一种 1 型跨膜蛋白,主要表达于近曲小管上皮细胞,与肾小管间质损伤和炎症具有密切的关系,其在肾损伤时释放到体液中,在正常的肾组织中几乎不表达^[17]。本研究发现,血清 KIM-1 水平在肝硬化组明显高于对照组,并且随着 Child-Pugh 分级的升高而升高,说明血清 KIM-1 水平与肝硬化患者肝脏储备功能有关,与文献^[18]报道的结果一致。本研究显示,急性肾损伤组血清 KIM-1 水平明显高于肾功能正常组,且随着急性肾损伤分期的增加血清 KIM-1 水平逐渐升高,提示血清 KIM-1 与肝硬化患者的急性肾损伤严重程度有关。当血清 KIM-1 取截断值为 6.17 ng/L 时,诊断肝硬化患者发生急性肾损伤的灵敏度为 60.0%,特异度为 95.2%,AUC 为 0.801,说明血清 KIM-1 是判断肝硬化患者发生急性肾损伤的有效指标。肾毒性物质作用于肾脏和肾缺血性损伤时,血清或者尿液中 KIM-1 水平明显升高,在肾损伤后 24 h 内检测尿液中的 KIM-1 水平是正常肾功能者的 10 倍左右,而常规的血清肌酐和尿素氮检测在短时间内无明显变化^[18]。本研究中,联合检测血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平诊断肝硬化患者发生急性肾损伤的 AUC 为 0.949,比单独检测的价值更高。

综上所述,血清 vWF、sICAM-1 和 KIM-1 水平与肝硬化患者的肝脏储备功能和急性肾损伤严重程度具有一定的联系,联合检测诊断肝硬化患者发生急性肾损伤的价值较高。

参考文献

- [1] O'LEARY J G, GREENBERG C S, PATTON H M, et al. AGA clinical practice update: coagulation in cirrhosis [J]. Gastroenterology, 2019, 157(1): 34-43.
- [2] AITHAL G P, PALANIYAPPAN N, MACKEN L, et al.

- Guidelines on the management of ascites in cirrhosis[J]. Gut, 2021, 70(1): 9-29.
- [3] LANGHOLM L L, MANON-JENSEN T, KARSDAL M A, et al. Enhanced processing of von Willebrand factor reflects disease severity and discriminates severe portal hypertension in cirrhosis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31(8): 1040-1048.
- [4] 陈钊, 田李芳, 马晓桃, 等. 血清 sCD40L、sICAM-1 水平检测对 2 型糖尿病肾病的诊断价值[J]. 山东医药, 2019, 59(22): 1-3.
- [5] ZHANG C F, WANG H J, TONG Z H, et al. The diagnostic and prognostic values of serum and urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in sepsis induced acute renal injury patients[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(10): 5604-5617.
- [6] ALLEGRETTI A S, SOLA E, GINES P. Clinical application of kidney biomarkers in cirrhosis[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 76(5): 710-719.
- [7] ISLEK A, ILHAN D, OZTURK N, et al. Altered von willebrand factor (vWF) and ADAMTS13 levels in children with cirrhosis and extrahepatic portal hypertension[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2020, 43(7): e951-e956.
- [8] SCHWARZER R, REIBERGER T, MANDORFER M, et al. The von willebrand factor antigen to platelet ratio (VITRO) score predicts hepatic decompensation and mortality in cirrhosis[J]. J Gastroenterol, 2020, 55(5): 533-542.
- [9] KALAMBOKIS G N, OIKONOMOU A, CHRISTOU L, et al. Von willebrand factor and procoagulant imbalance predict outcome in patients with cirrhosis and thrombocytopenia[J]. J Hepatol, 2016, 65(5): 921-928.
- [10] 徐鸿丽, 周跃华. 血清 vWF、 β_2 -MG、sICAM-1 在妊娠高血压疾病早期肾损害中的诊断价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(9): 830-833.
- [11] 蓝芳, 谢丽萍, 谢永祥, 等. 加味附子理中汤对药物性急性肾损伤患者 T 淋巴细胞亚群及血管性假血友病因子的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(6): 336-339.
- [12] 王建, 雷雨涵. 血清 C1q、Th17/CD4⁺T、sICAM-1 联合检测在评估糖尿病肾病预后中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(19): 2356-2360.
- [13] 李培培. 早期糖尿病肾病患者血清 CysC、sICAM-1、Hcy 水平的表达意义[J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(5): 10-11.
- [14] 熊伟, 费润欢, 周克湘, 等. 乙型肝炎肝硬化患者血清 sICAM-1、IL-6、IL-18 及 TNF- α 水平的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(17): 3321-3324.
- [15] QI B T, WANG P, LI J, et al. Levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble intercellular adhesion molecule-2 in plasma of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome, and significance of the changes in level[J]. Viral Immunol, 2006, 19(3): 565-569.
- [16] 曾福英, 蒋伟勇, 张秋梅. RBP、CysC、sICAM-1、u-MALB 联合检测对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 热带医学杂志, 2019, 19(1): 35-38.
- [17] GOHDA T, KAMEI N, KOSHIDA T, et al. Circulating kidney injury molecule-1 as a biomarker of renal parameters in diabetic kidney disease[J]. J Diabetes Investig, 2020, 11(2): 435-440.
- [18] 苏冬娜, 吴诗品. 外周血 KIM-1 在肝硬化合并肝肾综合征患者中的表达及意义[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(5): 751-753.

(收稿日期: 2021-10-02 修回日期: 2022-01-09)

(上接第 1187 页)

- 诊断和遗传咨询[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(10): 588-591.
- [10] 李静, 陈雪, 刘晓丽, 等. 92 例特纳综合征核型和表型的临床分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(9): 58-62.
- [11] CASTRONOVO C, ROSSETTI R, RUSCONI D, et al. Gene dosage as a relevant mechanism contributing to the determination of ovarian function in Turner syndrome[J]. Human Reproduction, 2014, 29(2): 368-379.
- [12] LIEHR T, EWERS E, KOSYAKOVA N, et al. Handling small supernumerary marker chromosomes in prenatal diagnostics[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2009, 9(4): 317-324.
- [13] MANOLAKOS E, KEFALAS K, NEROUTSOU R, et al. Characterization of 23 small supernumerary marker chromosomes detected at prenatal diagnosis: the value of fluorescence in situ hybridization[J]. Mol Med Rep, 2010, 3(6): 1015-1022.
- [14] VAN OPSTAL D, BOTER M, NOOMEN P, et al. Multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA) for rapid distinction between unique sequence positive and negative marker chromosomes in prenatal diagnosis[J]. Mol Cytogenet, 2011, 4: 2.
- [15] BALDWIN E L, MAY L F, JUSTICE A N, et al. Mechanisms and consequences of small supernumerary marker chromosomes: from Barbara McClintock to modern genetic-counseling issues[J]. Am J Hum Genet, 2008, 82(2): 398-410.
- [16] 佟玉龙, 潘虹, 卫凯平, 等. 20 486 例产前诊断样本中额外小标记染色体的核型结果分析[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(5): 303-309.
- [17] 马聪, 占杰, 马梦亚, 等. 应用 aCGH 技术检测额外小标记染色[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(8): 952-953.
- [18] 章卫国, 潘映秋, 章鸯, 等. 胎儿羊水额外小标记染色体的细胞及分子遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(2): 187-191.

(收稿日期: 2021-10-16 修回日期: 2022-01-09)