

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.23.035

血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、胱抑素 C 联合红细胞分布宽度对脓毒症患者急性肾损伤的预测价值*

陈红梅¹ 陈 娇¹ 李艳红² 柏振江¹ 黄林林¹

(1 苏州大学附属儿童医院急重症医学科 江苏 苏州 215003; 2 苏州大学附属儿童医院肾内科 江苏 苏州 215003)

摘要 目的: 研究血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、胱抑素 C 联合红细胞分布宽度(RDW)对脓毒症患者急性肾损伤(AKI)的预测价值。**方法:** 选取我院从 2016 年 1 月~2019 年 1 月收治的脓毒症患者 154 例。将所有患儿根据是否合并 AKI 分为 AKI 组 67 例和非 AKI 组 87 例。分析两组临床资料的差异,检测并比较血清 NGAL、胱抑素 C 以及 RDW 水平。采用多因素 Logistic 回归分析脓毒症患者发生 AKI 的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NGAL、胱抑素 C 以及 RDW 预测脓毒症患者 AKI 的效能。**结果:** AKI 组与非 AKI 组在年龄、小儿危重病例评分(PCIS)、儿童重症监护室(PICU)停留时间、第三代小儿死亡危险评分(PRISM-III)、肌酐(Cr)方面比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。AKI 组血清 NGAL、胱抑素 C 以及 RDW 水平均高于非 AKI 组($P<0.05$)。经多因素 Logistic 回归分析发现:脓毒症患者发生 AKI 的危险因素有 PICU 停留时间 ≥ 15 d、PRISM-III >32 分、Cr $>100 \mu\text{mol/L}$ 、血清 NGAL $>220 \text{ ng/mL}$ 、血清胱抑素 C $>1.55 \text{ mg/L}$ 以及 RDW $>14\%$ (均 $\text{OR}>1$, $P<0.05$);而防止脓毒症患者发生 AKI 的保护因素包括年龄 >50 月、PCIS >70 分(均 $\text{OR}<1$, $P<0.05$)。经 ROC 曲线分析发现:血清 NGAL、胱抑素 C 以及 RDW 联合检测预测脓毒症患者 AKI 的曲线下面积、灵敏度、特异度以及约登指数均高于上述三项指标单独检测。**结论:** 脓毒症合并 AKI 的患儿血清 NGAL、胱抑素 C 以及 RDW 水平异常升高,且联合检测以上指标对脓毒症患者 AKI 的预测价值较高,具有一定临床应用价值。

关键词: 脓毒症;急性肾损伤;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;胱抑素 C;红细胞分布宽度

中图分类号: R631.2; R692 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)23-4564-05

Predictive Value of Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipid Carrier Protein and Cystatin C Combined with Red Cell Distribution width in Children with Sepsis with Acute Kidney Injury*

CHEN Hong-mei¹, CHEN Jiao¹, LI Yan-hong², BAI Zhen-jiang¹, HUANG Lin-lin¹

(1 Department of Emergency and Severe Medicine, Children's Hospital Affiliated to Suzhou University, Suzhou, Jiangsu, 215003, China;

2 Department of Nephrology, Children's Hospital Affiliated to Suzhou University, Suzhou, Jiangsu, 215003, China)

ABSTRACT Objective: To study the predictive value of serum neutrophil gelatinase-associated lipid carrier protein (NGAL), cystatin C combined with red cell distribution width (RDW) in children with sepsis with acute kidney injury (AKI). **Methods:** 154 cases of children with sepsis in our hospital from January 2016 to January 2019 were selected. All the children were divided into AKI group with 67 cases and non-AKI group with 87 cases according to whether they had AKI. The differences of general data between the two groups were analyzed, and the levels of serum NGAL, cystatin C and RDW were detected and compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of children with sepsis with AKI. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the efficacy of serum NGAL, cystatin C and RDW in predicting in children with sepsis with AKI. **Results:** There were statistically significant differences between AKI group and non-AKI group in terms of age, pediatric critical illness score (PCIS), pediatric intensive care unit (PICU) residence time, and third-generation child death risk score (PRISM-III), creatinine(Cr) ($P<0.05$). The levels of serum NGAL, cystatin C and RDW in AKI group were all higher than those in non-AKI group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis found that: the risk factors for children with sepsis with AKI were PICU residence time ≥ 15 d, PRISM-III >32 scores, Cr $>100 \mu\text{mol/L}$, serum NGAL $>220 \text{ ng/mL}$, serum cystatin C $>1.55 \text{ mg/L}$ and RDW $>14\%$ (all $\text{OR}>1$, $P<0.05$). The protective factors against children with sepsis with AKI included age >50 months and PCIS >70 scores (all $\text{OR}<1$, $P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the area under the curve, sensitivity, specificity and Youden index of serum NGAL, cystatin C and RDW combined test for predicting children with sepsis with AKI were higher than those of the above three indexes alone($P<0.05$). **Conclusion:** Serum NGAL, cystatin C and RDW are abnormally elevated in children with sepsis with AKI, and combined detection of the above indexes has a high predictive value for children with sepsis with AKI, and which has certain clinical application value.

* 基金项目:江苏省重点科技社会发展项目(BE2017657);苏州市科技发展计划基金资助项目(SYS201760)

作者简介:陈红梅(1975-),女,本科,副主任医师,研究方向:儿童脓毒血症,E-mail:chm3075@163.com

(收稿日期:2021-04-06 接受日期:2021-04-27)

Key words: Sepsis; Acute kidney injury; Neutrophil gelatase-associated lipid carrier proteins; Cystatin C; Red cell distribution width

Chinese Library Classification(CLC): R631.2; R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)23-4564-05

前言

儿童脓毒症具有发病率高、病情进展快速以及死亡率较高等特点^[1]。其中急性肾损伤(AKI)是脓毒症患儿最为常见的一种严重并发症,是该患儿死亡的危险因素^[2,3]。因此,在疾病早期准确预测 AKI 的发生具有重要意义,是有效改善脓毒症患儿预后的关键。目前,临床上用以诊断 AKI 的实验室指标包括血清尿素氮、肌酐(Cr)以及尿酸等,但上述指标的异常表现往往出现在肾小球滤过率下降至正常的 50%左右时,此刻的肾脏已发生较为严重的不可逆损伤,可能导致患儿丧失最佳治疗时机^[4-6]。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)应用于成年患者脓毒症并发 AKI 的预测效能较高^[7-9],但该指标用于预测儿童脓毒症相关 AKI 的研究并不多见。胱抑素 C 作为和 AKI 病情以及预后息息相关的实验室指标已得到研究报道证实^[10-12]。红细胞分布宽度(RDW)属于血常规指标之一,可直接反映红细胞的均匀程度,可能和心力衰竭、高血压以及肾功能损害等密切相关^[13-15]。基于以上研究背景,本文通过研究血清 NGAL、胱抑素 C 以及 RDW 对脓毒症患儿 AKI 的预测价值,以期对脓毒症患儿 AKI 的防治提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院从 2016 年 1 月~2019 年 1 月收治的脓毒症患儿 154 例。其中男性 94 例,女性 60 例;年龄 14~68 个月,平均(54.06±11.38)个月;体质指数(BMI)13~20 kg/m²,平均(16.52±1.48)kg/m²;发病至转入儿童重症监护室(PICU)时间 1~13 d,平均(8.13±2.05)d;机械通气 62 例。入选标准:(1)所有入选患儿均和《儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015 版)》^[16]及《脓毒症和脓毒症休克的第三个国际共识定义》^[17]中所制定的脓毒症相关诊断标准相符;(2)临床病历资料均完整;(3)年龄均<12 岁。排除标准:(1)既往有肾脏疾病史者;(2)合并自身免疫性疾病和(或)免疫缺陷型疾病者;(3)近期接受过免疫抑制剂治疗者。我院伦理委员会已批准本研究。

1.2 研究方法

(1)临床资料采集:以医院自制的调查表完成对所有入选患儿临床资料的统计、记录,内容包括性别、年龄、BMI、发病至转入 PICU 时间、PICU 停留时间、机械通气、小儿危重病例评分(PCIS)^[18]、第三代小儿死亡危险评分(PRISM-III)^[19]、实验室指标。(2)实验室指标水平检测:采集所有患儿入院后翌日清晨空腹静脉血 5 mL,以 10 cm 为离心半径进行离心处理(速率为 3000 r/min,离心时长为 10 min),取上清置于冰箱中保存备用,并检测相关指标。其中血清 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平检测以酶联免疫吸附法完成,操作应遵循试剂盒说明书,相关试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。Cr 水平以日立 7060 型全自动生化分析仪(长沙普佳电子科技有限公司)及仪器配套试剂盒进行检测,操作应遵循说明书完成。NGAL

水平通过酶联免疫吸附法检测,胱抑素 C 水平采用乳胶增强型免疫比浊法检测,试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司,操作应严格遵循试剂盒说明书完成。采用深圳迈瑞生物医疗电子有限公司生产的 BC-6000plus 全自动血细胞分析仪检测白细胞计数(WBC)、RDW,操作应遵循仪器说明书完成。(3)分组方式:将所有患儿根据是否合并 AKI 分为 AKI 组 67 例和非 AKI 组 87 例。AKI 诊断标准参照《KDIGO 急性肾损伤临床实践指南》^[20]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件处理相关数据。观测资料中的计量资料,均通过正态性检验,以($\bar{x} \pm s$)描述,行 t 检验。计数资料以频数(百分比)描述,行 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析脓毒症患儿发生 AKI 的影响因素。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NGAL、胱抑素 C 以及 RDW 预测脓毒症患儿 AKI 的效能。 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组临床资料评价

AKI 组年龄、PCIS 均低于非 AKI 组,而 PICU 停留时间、PRISM-III 以及 Cr 水平均高于非 AKI 组($P<0.05$),而两组在性别、BMI、发病至转入 PICU 时间、机械通气、CRP、WBC、PCT 方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清 NGAL、胱抑素 C 以及 RDW 评价

AKI 组血清 NGAL、胱抑素 C 以及 RDW 水平均高于非 AKI 组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 脓毒症患儿 AKI 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以脓毒症患儿 AKI 发生与否为因变量,赋值如下:AKI=1,非 AKI=0。以年龄、PICU 停留时间、PCIS、PRISM-III、Cr、血清 NGAL、血清胱抑素 C 以及 RDW 为自变量,赋值均为原值输入。经多因素 Logistic 回归分析发现:脓毒症患儿发生 AKI 的危险因素有 PICU 停留时间 ≥ 15 d、PRISM-III >32 分、Cr $>100 \mu\text{mol/L}$ 、血清 NGAL $>220 \text{ ng/mL}$ 、血清胱抑素 C $>1.55 \text{ mg/L}$ 以及 RDW $>14\%$ (均 OR >1 , $P<0.05$);而防止脓毒症患儿发生 AKI 的保护因素包括年龄 >50 月、PCIS >70 分(均 OR <1 , $P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 NGAL、胱抑素 C 以及 RDW 预测脓毒症患儿 AKI 的效能分析

经 ROC 曲线分析发现:血清 NGAL、胱抑素 C 以及 RDW 联合检测预测脓毒症患儿 AKI 的曲线下面积、灵敏度、特异度以及约登指数均高于上述三项指标单独检测。见表 4、图 1。

3 讨论

迄今为止,儿童脓毒症仍是儿科危重症领域的重点和难点,该患儿的死亡率高达 31.4%,且其中有一定比例的死亡和 AKI 密切相关^[21]。相关研究认为,脓毒症并发 AKI 的可能机制有下述几点^[22,23]:(1)脓毒症引起机体内大量的炎症细胞合

表 1 两组临床资料评价
Table 1 Clinical data evaluation of the two groups

Items	AKI group(n=67)	Non-AKI group(n=87)	χ^2/t	P
Gender(male/female)	41/26	53/34	0.001	0.972
Age(months)	44.39±10.35	61.51±14.29	8.278	0.000
BMI(kg/m ²)	16.47±1.46	16.55±1.49	0.333	0.739
Time from onset to PICU transfer(d)	8.24±2.04	8.05±2.06	0.570	0.570
PICU residence time(d)	14.79±4.15	11.84±3.06	11.601	0.000
Mechanical ventilation	32(47.76%)	30(34.48%)	2.775	0.096
PCIS(scores)	71.44±7.22	78.10±6.35	6.078	0.000
PRISM-III(scores)	30.48±4.26	26.81±4.31	5.265	0.000
CRP(mg/L)	98.25±13.11	97.34±13.20	0.425	0.671
WBC(×10 ⁹ /L)	10.05±2.18	10.57±2.13	1.487	0.139
PCT(mg/L)	5.63±2.39	5.10±2.10	1.462	0.146
Cr(μmol/L)	142.32±11.30	43.20±6.35	69.629	0.000

表 2 两组血清 NGAL、胱抑素 C 以及 RDW 评价($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Evaluation of serum NGAL, Cystatin C and RDW in two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	NGAL(ng/mL)	Cystatin C(mg/L)	RDW(%)
AKI group	67	225.83±33.97	1.72±0.34	14.15±1.06
Non-AKI group	87	155.46±30.15	0.83±0.21	11.07±0.71
t	-	13.507	19.974	21.551
P	-	0.000	0.000	0.000

表 3 脓毒症患儿 AKI 影响因素的多因素 Logistic 回归分析
Table 3 Multivariate logistic regression analysis of AKI influencing factors in children with sepsis

Variable	Regression coefficient	Standard error	P	OR	95%CI
Age>50 months	-4.586	3.106	0.008	0.798	0.751~0.862
PICU residence time≥15d	4.002	3.235	0.034	1.811	1.355~3.069
PCIS>70 scores	-3.978	2.106	0.001	0.735	0.703~0.849
PRISM-III>32 scores	2.673	1.977	0.012	2.105	1.438~3.107
NGAL>220 ng/mL	2.664	2.085	0.000	2.393	1.840~4.676
Cystatin C>1.55 mg/L	1.866	2.316	0.000	1.697	1.305~2.487
RDW>14%	4.234	5.109	0.000	1.798	1.255~3.845
Cr>100 μmol/L	2.39	3.085	0.000	2.056	1.401~3.066
Constant term	-3.125	2.077	0.004	0.002	-

表 4 血清 NGAL、胱抑素 C 以及 RDW 预测脓毒症患儿 AKI 的效能分析
Table 4 Analysis of serum NGAL, Cystatin C and RDW in predicting children with sepsis with AKI

Indexes	Area under curve	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index	The optimal truncation value
NGAL	0.741	76.36	72.19	0.485	220 ng/mL
Cystatin C	0.707	74.28	66.45	0.405	1.55 mg/L
RDW	0.689	74.20	64.13	0.383	14%
Three items joint	0.792	82.10	76.34	0.584	-

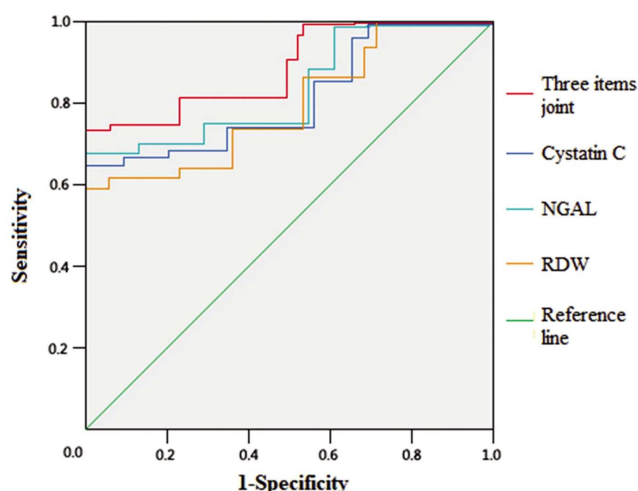


图1 血清 NGAL、胱抑素 C 以及 RDW 预测脓毒症患儿 AKI 效能的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum NGAL, Cystatin C and RDW in predicting AKI efficacy in children with sepsis

成、释放,继而导致肾血流动力学出现异常,引发严重的肾缺血以及灌注不足,继而对肾脏功能产生损伤,诱发 AKI。(2)机体处于脓毒症状态下,会出现大量的炎症因子释放,继而对肾脏内皮细胞产生持续性攻击,加剧肾损伤。(3)遗传易感性以及凝血功能紊乱亦可能导致 AKI 的发生。另有相关研究报道显示,脓毒症并发 AKI 的可能机制之一是中性粒细胞以及血管内皮细胞出现特殊的免疫反应,继而促进炎症细胞浸润肾小管,进一步导致细胞自噬、凋亡以及坏死,最终诱发 AKI^[24-26]。因此,如何有效的早期预测脓毒症患儿 AKI 是广大医务工作者亟待解决的重要问题之一。

本研究经多因素 Logistic 回归分析发现:脓毒症患儿发生 AKI 的危险因素有 PICU 停留时间 ≥ 15 d、PRISM-III > 32 分以及 Cr $> 100 \mu\text{mol/L}$; 而保护因素包括年龄 > 50 月、PCIS > 70 分。这主要是因为年龄较小的脓毒症患儿机体多个组织器官以及免疫系统发育欠成熟,从而使得其肾脏更易受到内源性以及外源性损伤,继而表现出肾脏灌注的明显不足,易发生 AKI^[27-29]。而较长的 PICU 停留时间,往往说明患儿的病情较重,临床治疗难度较高,疾病对全身多个器官系统造成的损害更大,患儿发生 AKI 的风险明显更大。PRISM-III 的升高以及 PCIS 的降低均反映了脓毒症患儿的全身多器官系统受损严重,并发 AKI 的风险势必增加。Cr 是目前临床上广泛用以评估肾脏功能的可靠指标,其水平的升高反映了肾脏功能障碍程度的加剧,患儿发生 AKI 的几率增加。故此,在临床实际工作中,医务工作者应重点关注年龄较小、PICU 停留时间较长、PRISM-III 较高、PCIS 较低以及 Cr 水平较高的脓毒症患儿,可考虑予以针对性预防措施干预,以达到降低 AKI 发生几率的目的。此外,血清 NGAL $> 220 \text{ ng/mL}$ 、血清胱抑素 C $> 1.55 \text{ mg/L}$ 以及 RDW $> 14\%$ 亦是脓毒症患儿发生 AKI 的危险因素。究其原因,正常生理状况下,NGAL 仅少量表达于肾脏近曲小管上皮细胞,而在肾小管细胞出现急性缺血、缺氧损伤时,NGAL 大量合成并分泌,其在血液中水平升高提示肾脏损伤^[30]。胱抑素 C 属于半胱氨酸蛋白抑制剂,其产生速率与外界因素关系不大,主要是经由肾脏实现排泄,并在重吸收后完全代谢分解,因

此其在血液中的水平经受肾小球滤过所影响,但肾小球滤过受损时,会引起胱抑素 C 在机体内的蓄积,故此,该指标水平可从客观上反映机体肾脏功能状况^[31,32]。脓毒症合并 AKI 患儿体内炎症因子大量合成、分泌,从而导致促红细胞生成素活性遭受抑制,进一步导致骨髓造血组织对促红细胞生成素的敏感性下降,影响红细胞生成和成熟,最终促使红细胞体积异质性升高,表现为 RDW 的增高^[33]。本研究结果还表明血清 NGAL、胱抑素 C 以及 RDW 联合检测预测脓毒症患儿 AKI 的效能较高,分析原因可能和三项指标联合应用具有一定的协同互补作用有关。

综上所述,脓毒症合并 AKI 的患儿血清 NGAL、胱抑素 C 以及 RDW 水平异常升高,三者水平的升高均是脓毒症合并 AKI 的危险因素,对其进行联合检测可能起到较好的脓毒症患儿 AKI 预测作用。

参考文献(References)

- [1] 方伯梁,钱素云. 儿童脓毒症流行病学趋势及特点 [J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(6): 414-416
- [2] Ricci Z, Basu RK. Severe Kidney Injury and Sepsis: A Long Road to an Incomplete Recovery [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21 (9): 849-850
- [3] Leisman DE, Fernandes TD, Bijol V, et al. Impaired angiotensin II type 1 receptor signaling contributes to sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2021, 99(1): 148-160
- [4] Zhang R, Zhu Y, Li Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes alleviate sepsis-associated acute kidney injury via regulating microRNA-146b expression [J]. *Biotechnol Lett*, 2020, 42 (4): 669-679
- [5] Gien J, Soranno D. Identifying the Patient at Risk for Acute Kidney Injury: Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model Study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(7): 764-766
- [6] Hasson D, Goldstein SL, Standage SW. The application of omic technologies to research in sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(5): 1075-1086
- [7] Shyam R, Patel ML, Kumar D, et al. The prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in sepsis-associated acute kidney injury: A prospective observational study [J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2020, 10(Suppl 1): 6-10
- [8] Shimoyama Y, Umegaki O, Kadono N, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin values alone and combined with Prognostic Index predict septic AKI, DIC, and shock: a pilot study [J]. *BMC Res Notes*, 2020, 13(1): 387
- [9] Törnblom S, Nisula S, Petäjä L, et al. Urine NGAL as a biomarker for septic AKI: a critical appraisal of clinical utility-data from the observational FINNAKI study [J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1): 51
- [10] 伍伟飞. 血清胱抑素 C 和肾小管损伤标志物对急性肾损伤诊断价值的研究 [J]. *浙江医学*, 2018, 40(11): 1226-1230
- [11] 程悠悠, 黄庆, 叶宏伟. NGAL 和 Cys-C 对脓毒症相关急性肾损伤的早期诊断学意义 [J]. *华南国防医学杂志*, 2016, 30(8): 496-499
- [12] 周明明, 蒋正英, 李蕊, 等. 血清胱抑素 C 联合尿白介素 18 对脓毒症并发急性肾损伤的早期预测价值 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19(8): 898-902
- [13] Biteker FS, Özlek B, Özlek E, et al. Red blood cell distribution width in sepsis [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(9): 1695-1696

- [14] Ellahony DM, El-Mekawy MS, Farag MM. A Study of Red Cell Distribution Width in Neonatal Sepsis [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2020, 36(8): 378-383
- [15] Hu ZD, Lippi G, Montagnana M. Diagnostic and prognostic value of, red, blood, cell, distribution, width, in, sepsis: A narrative review[J]. *Clin Biochem*, 2020, 77(1): 1-6
- [16] 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会急诊医学分会儿科学组, 中国医师协会儿童重症医师分会. 儿童脓毒性休克 (感染性休克) 诊治专家共识 (2015 版)[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(8): 576-580
- [17] 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
- [18] 宋国维. 小儿危重病例评分 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2003, 12(5): 359-360
- [19] Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score [J]. *Crit Care Med*, 1996, 24(5): 743-752
- [20] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-c184
- [21] 王嵩, 王义, 郭纪元. 儿童重症监护病房脓毒症患病现状调查分析 [J]. *陕西医学杂志*, 2009, 38(1): 112-113
- [22] Morooka H, Kasugai D, Tanaka A, et al. Prognostic Impact of Parameters of Metabolic Acidosis in Critically Ill Children with Acute Kidney Injury: A Retrospective Observational Analysis Using the PIC Database[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(11): 937-938
- [23] 张琪, 姜利, 席修明, 等. 血清 TRAF-6、MCP-1、sTREM-1、IL-33 水平与脓毒症严重程度及与合并急性肾损伤关系的临床分析[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(23): 4440-4444
- [24] Iwaki T, Bennion BG, Stenson EK, et al. PPARalpha contributes to protection against metabolic and inflammatory derangements associated with acute kidney injury in experimental sepsis[J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(10): e14078-14079
- [25] Li H, Xu Q, Wang Y, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for predicting high dose methotrexate associated acute kidney injury in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85(1): 95-103
- [26] Deep A, Sagar H, Goonasekera C, et al. Evolution of Acute Kidney Injury and Its Association With Systemic Hemodynamics in Children With Fluid-Refractory Septic Shock [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(7): e677-e683
- [27] 段袁园, 金丹群, 许愿愿, 等. PICU 脓毒症患者并发急性肾损伤的危险因素及预后分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(8): 1004-1007
- [28] Fitzgerald JC, Ross ME, Thomas NJ, et al. Risk factors and inpatient outcomes associated with acute kidney injury at pediatric severe sepsis presentation[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(10): 1781-1790
- [29] 王利利, 赵忠秀, 张新庆. 儿童脓毒症并发急性肾损伤及其预后的危险因素[J]. *儿科药学杂志*, 2020, 26(10): 8-10
- [30] 徐佳音, 朱海燕, 徐锦. NGAL 和 KIM-1 检测在儿童脓毒症合并急性肾损伤中的诊断价值[J]. *复旦学报(医学版)*, 2021, 48(1): 82-90
- [31] 叶照伟, 蔡立华, 沈利汉. 胱抑素 C 在脓毒症相关的急性肾损伤中的诊断价值[J]. *中国医药科学*, 2019, 9(9): 190-193
- [32] 黄莉莉, 缪华杰, 陆洋, 等. 脓毒症患者血清胱抑素 C、尿液肾脏损伤分子 1 水平变化及其对并发急性肾损伤的诊断价值[J]. *山东医药*, 2017, 57(31): 70-72
- [33] 张林, 郭宽鹏, 莫宜, 等. 红细胞分布宽度对脓毒症患者急性肾损伤的预测价值[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(7): 559-562

(下转第 4526 页)

- [28] 牛杰, 崔娟, 石文静, 等. 山东省某两所医院乳腺癌术后患者病耻感水平与生命质量的相关性研究 [J]. *医学与社会*, 2020, 33(12): 81-84
- [29] Solikhah S, Matahari R, Utami FP, et al. Breast cancer stigma among Indonesian women: a case study of breast cancer patients [J]. *BMC Womens Health*, 2020, 20(1): 116
- [30] Dewan MF, Hassounah D, Song M, et al. Development of the Breast Cancer Stigma Scale for Arab Patients [J]. *Asia Pac J Oncol Nurs*, 2020, 7(3): 295-300
- [31] 陈显春, 陈庆秋, 谭璇妮, 等. 团体心理治疗对乳腺癌改良根治术后患者病耻感的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2015, 37(24): 2486-2489
- [32] Daryafzoon M, Amini-Tehrani M, Zohrevandi Z, et al. Translation and Factor Analysis of the Stigma Scale for Chronic Illnesses 8-Item Version Among Iranian Women With Breast Cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(2): 449-455
- [33] Kang NE, Kim HY, Kim JY, et al. Relationship between cancer stigma, social support, coping strategies and psychosocial adjustment among breast cancer survivors [J]. *J Clin Nurs*, 2020, 29(21-22): 4368-437
- [34] Warmoth K, Wong CCY, Chen L, et al. The role of acculturation in the relationship between self-stigma and psychological distress among Chinese American breast cancer survivors [J]. *Psychol Health Med*, 2020, 25(10): 1278-129
- [35] Nyblade L, Stockton M, Travasso S, et al. A qualitative exploration of cervical and breast cancer stigma in Karnataka, India [J]. *BMC Womens Health*, 2017, 17(1): 5