

文章编号 1006-8147(2018)02-0145-03

论 著

# 探讨 uKIM-1、IL-6、T 细胞亚群在脓毒症急性肾损伤中早期检测的意义

杨宏伟, 牛文彦

(天津医科大学免疫学系, 天津 300070)

**摘要** 目的: 研究尿肾损伤分子-1(uKIM-1)、血清肌酐(sCr)、白介素-6(IL-6)及 T 细胞亚群在脓毒症致急性肾损伤(AKI)中的临床应用价值。方法: 选择 ICU 脓毒症患者 69 例, 根据有无肾功能损害分为脓毒症急性肾损伤组(AKI 组)、非肾损伤组(非 AKI 组), 其中 AKI 组患者 39 例, 非 AKI 组患者 30 例。选择同期门诊健康体检者 30 例作为对照组。测定研究对象入科 0、6、24、48 h 血清肌酐与 uKIM 浓度以及入科 24 h 血清 IL-6、T 细胞亚群浓度, 根据 24 h 内最差临床指标计算急性生理和慢性健康计算(APACHE II)评分; 采用统计软件 SPSS13.0 进行统计学分析。结果: 脓毒症 AKI 组患者 sCr、uKIM-1 和血清 IL-6 检测结果均明显高于脓毒症非 AKI 组( $P$  均  $<0.05$ ), 与 sCr 诊断 AKI 时间相比, uKIM-1 能更早地诊断脓毒症急性肾损伤, 且 IL-6、uKIM-1 与 APACHE II 评分呈正相关。AKI 组与非 AKI 组患者, 外周血  $CD_3^+T$ 、 $CD_4^+T$  和  $CD_8^+T$  细胞及  $CD_4^+T/CD_8^+T$  均明显低于对照组, AKI 组低于非 AKI 组, 差异均有统计学意义( $P$  均  $<0.05$ )。结论: uKIM-1、血清 IL-6 及 T 细胞亚群监测可用于评估脓毒症致急性肾损伤病情及预后, uKIM-1 比 sCr 对脓毒症急性肾损伤有更好的诊断效能。

**关键词** 脓毒症; 急性肾损伤; IL-6; T 细胞亚群; 肾损伤分子-1

中图分类号 R631

文献标志码 A

## Value of measuring uKIM, IL-6 and T-cell subsets in sepsis patients with acute kidney injury

YANG Hong-wei, NIU Wen-yan

(Department of Immunology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

**Abstract** **Objective:** To analyze the relationship among the expression levels of kidney injury molecule-1 (KIM-1), creatinine, interleukin-6, and T-cell subsets in patients with acute kidney injury (AKI) induced by sepsis. **Methods:** Sixty-nine patients with sepsis admitted to ICU were divided into non-AKI group ( $n=30$ ) and AKI group ( $n=39$ ). Thirsty healthy people were also enrolled as healthy control group. The serum creatinine, uKIM, IL-6, T-cell subsets and acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) score were compared between 2 group, and the correlations among them were analyzed. **Results:** The blood level of creatinine, KIM and IL-6 were significantly higher in AKI group than those in non-AKI group. In AKI group, the  $CD_3^+T$ ,  $CD_4^+T$ ,  $CD_8^+T$  and  $CD_4^+T/CD_8^+T$  were significantly lower than those in non-AKI group. The differences were significantly different between the patients in the two groups. **Conclusion:** The blood level of KIM and IL-6 and the changes of T-cell subsets could be used to evaluate the degree of the disease and its prognosis. uKIM is more affected than creatinine.

**Key words** sepsis; acute kidney injury; interleukin-6; T-cell subsets; kidney injury molecule-1

脓毒症是感染引发全身炎症反应的综合征, 易引发多器官功能障碍或衰竭, 而肾脏是最易受累的靶器官之一。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是 48 h 内血肌酐急剧升高、肾功能快速下降的临床综合征。AKI 患者的病死率在 90 d 可达到 34%。脓毒症是其主要危险因素, 也是死亡因素。脓毒症致 AKI 的发生、发展与全身炎症反应、炎性因子、机体免疫功能密切相关<sup>[1-2]</sup>。目前, 临床对脓毒症并发 AKI 诊断仍以血清肌酐(sCr)变化为标准, 但 sCr 开始升高时, 肾损伤已达 50% 以上, 诊断时间滞后。由于 AKI 缺乏早期的诊断手段, 故其发生率和病死率

较高。文献报道<sup>[3-4]</sup>尿肾损伤分子 1(kidney injury molecule-1, KIM-1)是近年新研究的可早期、灵敏、非损伤性反映 AKI 的生物学标记物。可用于 AKI 的早期诊断和筛查, 并且可监测疾病的严重程度。IL-6 是免疫炎症反应的重要调节因素, 正常低水平表达于人的肾脏。AKI 时大量表达, 可在血中测出。本文通过检测脓毒症并发 AKI 患者 uKIM-1、IL-6、T 细胞亚群, 分析其与 APACHE II 评分的相关性, 探讨其在脓毒症并发 AKI 中的早期诊断意义。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象及分组 选择 2014 年 8 月-2015 年 3 月天津医院 ICU 的脓毒症患者 69 例, 根据有无肾功能损害分为脓毒症急性肾损伤组(AKI 组), 非肾

作者简介 杨宏伟(1971-), 女, 主任技师, 硕士在读, 研究方向: 免疫专业; E-mail: yanghongwei1971@sina.com。

损伤组(非 AKI 组),其中 AKI 组患者 39 例,男 22 例,女 17 例,平均年龄( $51.1 \pm 18.2$ )岁;非 AKI 组患者 30 例,男 15 例,女 15 例,平均年龄( $50.6 \pm 18.6$ )岁;另外选择同期门诊健康体检者 30 例作为对照组,男 15 例,女 15 例,平均年龄( $51.0 \pm 18.7$ )岁。记录患者入科后 24 h 内的临床资料,进行 APACHE II 评分。

1.2 纳入标准 脓毒症诊断标准依据 2012 年严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南诊断标准<sup>[9]</sup>;AKI 诊断标准参考 2012 年的 AKI 诊断标准<sup>[10]</sup>:(1)48 h 内 sCr 升高超过  $26.5 \mu\text{mol/L}$ ;(2)sCr 升高 $\geq$ 基线 1.5 倍;(3)尿量 $<0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ ,且持续 6 h 以上。基线肌酐值定义为已知的 3 个月内地 sCr 最低值,如果入科前 sCr 未知,以简化糖尿病膳食(MDRD)公式评估 GRF 的最低值  $75 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 为基础值。

1.3 排除标准 有肾移植手术史或干细胞移植后、终末期肾脏病、肾脏替代治疗前入住过 ICU、已明确或可疑有肾小球肾炎、间质性肾炎、肾血管炎、肾脏肿瘤、甲状腺疾病、连续糖皮质激素治疗 3 d 以上患者。

1.4 标本采集及检测方法 患者入科后 0、6、24、48 h 采集静脉血 4 管,同时留取患者中段尿 5 mL,2 000 r/min,离心 10 min,取上清液,于  $-20^\circ\text{C}$  保存。采用西门子公司 DPC immulite 1000 化学发光分析仪及配套试剂盒检测患者入科 24 h 血清 IL-6;采用贝克曼库尔特 FC500 MPL 流式细胞仪及配套试剂检测患者入科 24 h 血清 T 淋巴细胞 CD3<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 百分比及 CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T 比值;采用美国 R&D 公司试剂盒检测 uKIM、ELISA 法,SUNRISE 酶标仪进行检测;采用贝克曼 DXC-800 及配套试剂检测 sCr。

健康对照者采集空腹静脉血及晨尿 5 mL,采用与患者标本相同的保存与检测方法进行检测。以上均按试剂说明书操作。

1.5 统计学分析 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示;多组间计量资料比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义;采用 Pearson 相关分析评价 IL-6、uKIM-1 与 APACHE II 评分的相关性。

## 2 结果

2.1 3 组间年龄与性别的平衡比较 3 组间年龄与性别经平衡检验,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.2 AKI 组、非 AKI 组与对照组各指标基础值检测结果的比较 3 组组间经比较,sCr 检测结果组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );AKI 组、非 AKI 组 uKIM 检测结果均高于对照组且差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ),且 AKI 组与非 AKI 组比较差异无统

计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 AKI 组、非 AKI 组与对照组各指标基础值检测结果的比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab 1 Comparison of the baseline data among the groups of AKI, non-AKI and healthy control( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	sCr/( $\mu\text{mol/L}$ )	uKIM/( $\text{pg/mL}$ )
AKI 组	39	$75.2 \pm 17.3$	$21.4 \pm 4.4$
非 AKI 组	30	$73.4 \pm 16.1$	$20.5 \pm 7.1$
对照组	20	$65.4 \pm 10.3$	$7.2 \pm 0.1$
<i>F</i>	—	-1.57	-6.51
<i>P</i>	—	$> 0.05$	$< 0.01$

2.3 AKI 组与非 AKI 组不同时间点血清 sCr 检测结果的比较 两组不同时间点经比较,除 AKI 组与非 AKI 组 24、48 h sCr 检测结果差异具有统计学意义外( $P$  均  $< 0.05$ ),其余时间点组间比较均无统计学差异( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 2。

表 2 AKI 组与非 AKI 组不同时间点血清 sCr 检测结果的比较( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$ )

组别	<i>n</i>	0 h	6 h	24 h	48 h
非 AKI 组	30	$73.4 \pm 16.1$	$75.6 \pm 13.7$	$78.7 \pm 17.0$	$76.4 \pm 12.9$
AKI 组	39	$75.2 \pm 17.3$	$81.1 \pm 16.2$	$119.9 \pm 21.2^{**}$	$141.6 \pm 24.1^{**}$
<i>t</i>		-1.57	-2.31	-8.31	-15.26
<i>P</i>		$> 0.05$	$> 0.05$	$< 0.01$	$< 0.01$

与对照组比较具有统计学意义, $^{*}P < 0.05$ ;与非 AKI 组比较具有统计学意义, $^{*}P < 0.05$

2.4 AKI 组与非 AKI 组不同时间点 uKIM 检测结果的比较 两组不同时间点经比较,AKI 组与非 AKI 组 6、24、48 h uKIM 检测结果差异具有统计学意义外( $P$  均  $< 0.05$ ),0 h 组间比较差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 3。

表 3 AKI 组与非 AKI 组不同时间点 uKIM 检测结果的比较( $\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$ )

组别	<i>n</i>	0 h	6 h	24 h	48 h
非 AKI 组	30	$20.5 \pm 7.1^{\circ}$	$22.4 \pm 9.8^{\circ}$	$24.8 \pm 10.9^{\circ}$	$26.6 \pm 11.3^{\circ}$
AKI 组	39	$21.4 \pm 4.4^{\circ}$	$36.5 \pm 8.3^{**}$	$49.2 \pm 10.1^{**}$	$55.8 \pm 10.6^{**}$
<i>t</i>		-1.51	-9.36	-14.39	-15.27
<i>P</i>		$> 0.05$	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

与对照组比较具有统计学意义, $^{*}P < 0.05$ ;与非 AKI 组比较具有统计学意义, $^{*}P < 0.05$

2.5 AKI 组与非 AKI 组患者血 IL-6、uKIM 水平及 APACHE II 评分的相关性分析 AKI 组患者血 IL-6、6 h uKIM 水平及 APACHE II 评分均明显高于非 AKI 组,差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 4、表 5。

2.6 AKI 组、非 AKI 组与对照组外周血 T 细胞亚群检测结果的比较 3 组组间经比较,外周血 T 细胞亚群检测结果组间差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。AKI 组与非 AKI 组患者,外周血  $CD_3^+T$ 、 $CD_4^+T$  和  $CD_8^+T$  细胞及  $CD_4^+T/CD_8^+T$  明显低于对照组,AKI 组亦低于非 AKI 组,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。见表 6。

表 4 IL-6 水平及 APACHE II 评分的相关性分析

Tab 4 Correlation between IL-6 and APACHE II

组别	例数	IL-6/(mg/mL)	APACHE II 评分/分	$r$
非 AKI 组	23	117.38 $\pm$ 12.94	10.69 $\pm$ 5.42	0.629
AKI 组	39	163.04 $\pm$ 23.60*	17.16 $\pm$ 8.01*	0.746

\* $P < 0.05$

表 5 uKIM 水平及 APACHE II 评分的相关性分析

Tab 5 Correlation between uKIM and APACHE II

组别	例数	uKIM/(pg/mL)	APACHE II 评分/分	$r$
非 AKI 组	23	22.4 $\pm$ 9.8	10.69 $\pm$ 5.42	0.793
AKI 组	39	36.5 $\pm$ 8.3*	17.16 $\pm$ 8.01*	0.852

\* $P < 0.05$

表 6 AKI 组、非 AKI 组与对照组入科 24 h T 细胞亚群构成比的比较 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

Tab 6 Constituent ratio of T-cell subsets after 24 hours among three groups( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	例数	$CD_3^+T$	$CD_4^+T$	$CD_8^+T$	$CD_4^+T/CD_8^+T$
非 AKI 组	23	63.6 $\pm$ 4.6*	31.7 $\pm$ 2.8*	22.8 $\pm$ 3.1*	1.4 $\pm$ 0.6*
AKI 组	39	43.7 $\pm$ 5.8**	26.1 $\pm$ 4.5**	17.3 $\pm$ 4.2**	1.1 $\pm$ 0.3**
对照组	20	69.52 $\pm$ 10.1	66.75 $\pm$ 6.2	35.01 $\pm$ 10.2	1.9 $\pm$ 0.4
$F$	—	-12.72	-19.21	-20.36	-11.24
$P$	—	$<0.01$	$<0.01$	$<0.01$	$<0.01$

\*与对照组比较  $P < 0.05$ ; & 与非 AKI 组比较  $P < 0.05$

### 3 讨论

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS)。当患者出现脓毒症急性肾损伤时,病死率明显升高,与非脓毒症 AKI 患者相比,脓毒症 AKI 患者生存率更低,甚至死亡。

目前,SCr 仍是诊断 AKI 指标,也是 AKI 分期的依据。但其存在局限性。KIM-1 属于免疫球蛋白 Ig 基因超家族成员,是由 334 个氨基酸残基组成的跨膜蛋白。uKIM-1 与肾小管上皮细胞的早期损伤和修复有关,肾小管上皮细胞损伤后,存活细胞通过去分化、增生、再生过程,在裸露的基底膜上重新形成完整的上皮细胞层。uKIM-1 的细胞外域在金属基质蛋白酶的作用下可在跨膜区附近裂解为可溶性片段释放入细胞外,并排入尿中。在正常的肾组织中几乎不表达,但是缺血及肾毒性损伤后的人近曲小管上皮细胞中呈高表达状态。Liangos 等<sup>[7]</sup>对 103 例 AKI 的危重症患者 uKIM-1 水平进行监测,发现 uKIM-1 可以早期判断 AKI 发生,并与患者死亡率相关。

本文研究结果显示,脓毒症 AKI 组、非 AKI 组患者与对照组间基础值比较,SCr 检测结果组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );uKIM-1 检测结果 AKI 组、非 AKI 组均高于对照组且差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ ),AKI 组与非 AKI 组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。说明与 SCr 相比,uKIM-1 对脓毒症患者肾功能有良好的评价作用。

本文研究结果还显示,患者入院 24 h 后,AKI 组 SCr 检测结果高于非 AKI 组,差异均具有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ );而 AKI 组 uKIM-1 浓度在患者入院 6 h 后就高于非 AKI 组,差异均具有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ ),与 SCr 诊断 AKI 时间相比,uKIM-1 能更早的诊断脓毒症急性肾损伤。APACHE II 评分是目前临床上常用的评价脓症患者病情及预后的方法,本文结果显示 uKIM-1 与 APACHE II 评分呈正相关( $r=0.793, 0.852$ ),说明 uKIM-1 对评估脓毒症 AKI 患者病情的严重程度及预后具有预测意义。

肾脏作为炎症因子产生及最终发挥作用的靶器官,若炎症因子无法获得及时的控制,极易合并肾损伤。IL-6 是一种促炎介质,它能催化和放大炎症反应并与多种细胞因子相互作用产生广泛的生物学效应。文献报道<sup>[8-9]</sup>,脓症患者血清 IL-6 越高,病情越严重,预后越差。IL-6 对诊断脓毒症和评估脓毒症预后具有较高的敏感性和特异性。本文研究显示 IL-6 与 APACHE II 评分呈正相关( $r=0.629, 0.746$ ),说明 IL-6 对评估脓毒症 AKI 患者病情的严重程度及预后具有预测意义。

近年来研究提示,脓毒症的发生、发展与机体免疫功能密切相关,脓毒症免疫功能紊乱并不是以往所认为的“过度炎症反应”,而是由于“过度免疫抑制”的参与。脓毒症的免疫调节异常导致特异性和非特异性免疫反应的改变,表现为以 T 淋巴细胞反应性降低或无反应状态为特征的免疫抑制。Hotchkiss 等<sup>[10]</sup>发现死于脓毒症的成人患者存在明显的低淋巴细胞血症,淋巴器官(脾和淋巴结)中淋巴细胞凋亡明显增加,而且凋亡细胞以  $CD_4^+$  细胞、B 细胞和树突细胞为主,这些凋亡细胞通过造成免疫细胞无反应或抗炎细胞因子分泌等抑制机体免疫防御功能。因此,抑制淋巴细胞凋亡能有助于改善机体免疫功能,进而提高生存率。本文研究结果显示,AKI 组与非 AKI 组患者,外周血  $CD_3^+T$ 、 $CD_4^+T$  和  $CD_8^+T$  细胞及  $CD_4^+T/CD_8^+T$  明显低于对照组,AKI 组亦低于非 AKI 组,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。表明脓毒症急性肾损伤患者免疫抑制更明显,说明

(下转第 155 页)



用,影响到乙肝患者病毒颗粒对于肝脏细胞的破坏及损伤。相关性分析也可见,HBV DNA 的表达与患者的血清学炎症因子指标或者趋化因子指标具有密切的关系,进一步提示了 HBV DNA 的表达与肝炎患者的病情关系。本次研究的创新性在于探讨了趋化因子在急性及慢性乙型肝炎患者血清中的异常表达,同时揭示了细胞炎症因子及趋化因子的内在相关关系。

综上所述,乙肝患者 IL-6、IL-10、IL-12 以及 CXCL16 和 CXCL11 表达上调,其中 IL-6、IL-10、IL-12 和 CXCL11 可一定程度反映肝功能损害程度。后续研究可以增加样本量进行多中心研究,进一步探讨不同的细胞炎症因子或者趋化因子在乙肝患者中的异常表达及其与患者临床预后的关系。

#### 参考文献:

- [1] 刘甲野,吕静静,颜丙玉,等.乙型肝炎病毒核心抗体单项阳性及健康的成年人乙肝疫苗免疫效果配对比较研究[J].中华流行病学杂志,2014,35(10):1091
- [2] 王颖,李卓,惠威,等.慢性乙型肝炎患者血清趋化因子的随访分析[J].北京医学,2015,37(9):888
- [3] 王淑琴,王建勇,陈永谦,等.乙型肝炎后肝硬化患者血清 IL-18 和 IL-10 水平检测的临床意义[J].齐齐哈尔医学院学报,2013(13):1894
- [4] 曲孝阳,褚瑞海,武林,等.慢性乙型肝炎患者外周血趋化因子 CXCL11 和 CXCL16 的检测及意义[J].潍坊医学院学报,2016,38(2):122
- [5] 刘兰,汪俊华,黄文湧,等.贵州省少数民族地区乙肝防治知识、态度、行为现况调查[J].中华疾病控制杂志,2015,19(11):1092
- [6] Chen D F, Luo S Z, Ben Q W, et al. Prevalence of hepatitis B and C and factors for infection and nonimmune in inflammatory bowel disease patients in China[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017, 29(5):509
- [7] Chan H C, Wong V W, Wong G L, et al. Prevalence of hepatitis B and clinical outcomes in inflammatory bowel disease patients in a viral-endemic region[J]. BMC Gastroenterol, 2016,16(1):90
- [8] Li M R, Lu J H, Ye L H, et al. Quantitative hepatitis B core antibody level is associated with inflammatory activity in treatment-naive chronic hepatitis B patients[J]. Medicine, 2016, 95(34):4422
- [9] Isorce N, Testoni B, Locatelli M A, et al. Antiviral activity of various interferons and pro-inflammatory cytokines in non-transformed cultured hepatocytes infected with hepatitis B virus[J]. Antiviral Res, 2016,130(6):36
- [10] 沈慧杰,褚瑞海,王可宁.慢性重型乙型肝炎患者血清 TNF- $\alpha$ , IL-10 水平检测及临床意义[J].潍坊医学院学报,2014,37(1):45
- [11] 李德征,南月敏,闫有敏,等.慢性乙型肝炎患者血清 CCL7 与 IL-6、TGF- $\beta$ 1 表达的关系及其在肝脏炎症/纤维化进展中作用的研究[J].河北医药,2014,36(13):1937
- [12] 高志玲,于艳华,石莹,等.乙型肝炎患者外周血趋化因子 CXCL13 表达水平与 Th 细胞亚群分布的相互关系及其临床意义[J].中华微生物学和免疫学杂志,2016,36(5):354
- [13] 邓玉奎,王勇强,武敬.慢性乙型肝炎患者血清细胞因子的检测及临床意义[J].广东医学院学报,2015,33(3):285
- [14] 曾钢,李彩东,吴斌,等.乙型肝炎肝硬化患者外周血 MIF、IL-17 和 IL-10 检测的临床意义[J].国际检验医学杂志,2015,36(9):1205

(2017-07-20 收稿)

(上接第 147 页)

免疫抑制程度与疾病严重程度相关。

综上所述,uKIM-1 可作为近端肾小管病变所致 AKI 的早期非侵入性生物学标志物,在尿液中长时间保持稳定,对 uKIM-1 的采集仅需尿液标本,不受尿液理化性质改变的影响,应用 ELISA 法检测,易于实施推广。动态连续监测脓毒症患者血清 uKIM-1、IL-6 含量变化及外周血 T 细胞亚群的表达对评估和判断脓毒症急性肾损伤病情严重程度具有重要的临床意义。

#### 参考文献:

- [1] 黄昭,王思荣,刘继云,等.血液灌流治疗对脓毒症致急性肾损伤患者炎症因子的清除及肾脏保护作用[J].中华急诊医学杂志,2011,20(1):60
- [2] Wang T S, Deng J C. Molecular and cellular aspects of sepsis-induced immunosuppression[J]. J Mol Med( Berl), 2008,86(5):495
- [3] 娄菲菲,吕哲,王月华.肾损伤分子 1 与急性肾损伤的研究进展[J].临床荟萃,2016,31(7):793
- [4] 徐建国,金献冠,李钰.尿肾损伤分子 1 和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对脓毒症合并急性肾损伤患者早期连续性肾脏替代治疗的预测价值 [J/CD]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2016,9(2):250
- [5] Dellinger R P, Levy M M, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. Crit Care Med, 2013,41(2):580
- [6] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012,120(4):C179
- [7] Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam M C, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass[J]. Biomarkers, 2009,14(6):423
- [8] Celik I H, Demirel G, Uras N, et al. The role of serum interleukin-6 and C-reactive protein levels for differentiating aetiology of neonatal sepsis[J]. Arch Argent Pediatr, 2015,113(6):534
- [9] Hou T, Huang D, Zeng R, et al. Accuracy of serum interleukin (IL)-6 in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015,8(9):15238
- [10] Hotchkiss R S, Tinsley K W, Swanson P E, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4<sup>+</sup> T lymphocytes in humans[J]. J Immunol, 2001,166(11):6952

(2017-09-09 收稿)