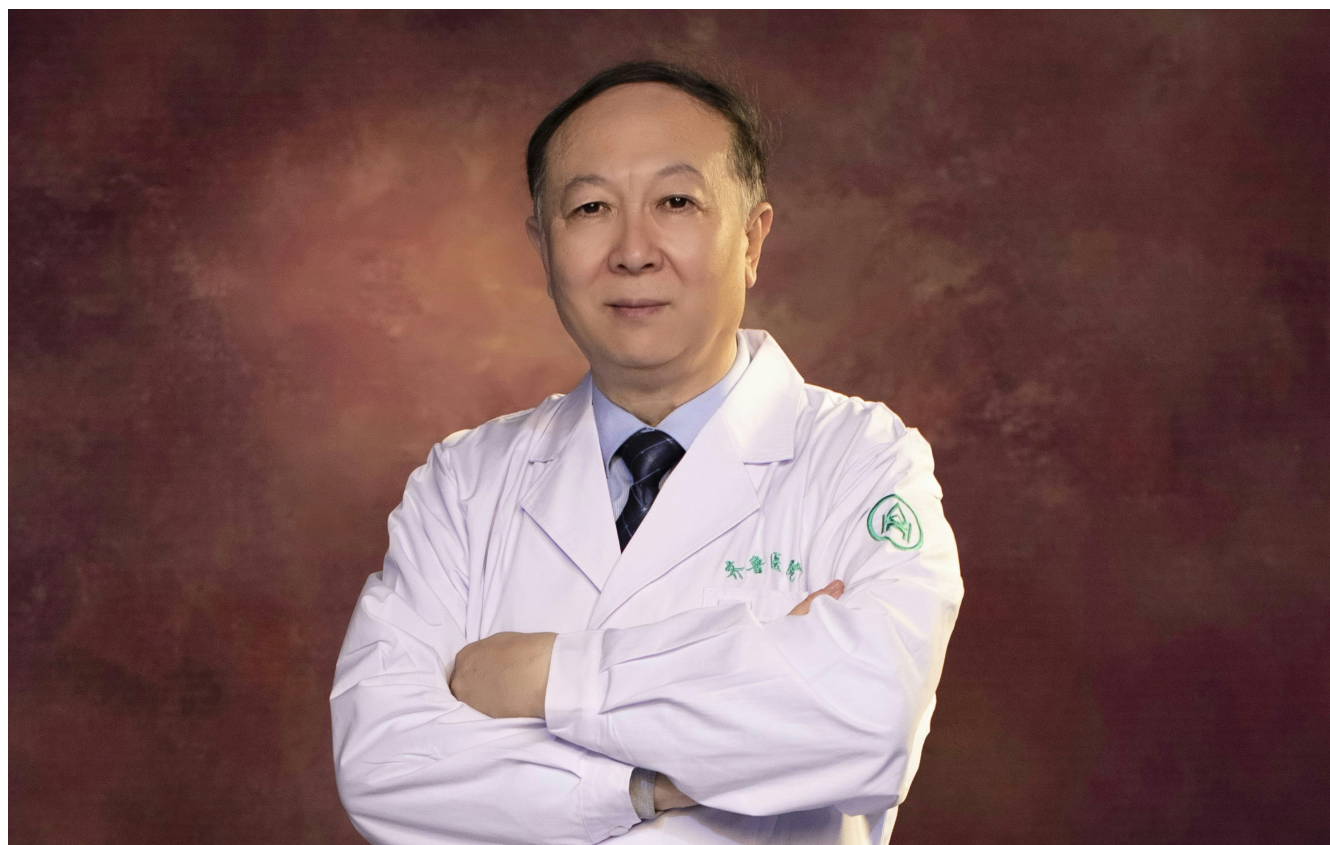


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 10 月 8 日 第 31 卷 第 19 期 (Volume 31 Number 19)



19/2023

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



文献综述

- 797 FXR调控胆汁酸与糖脂代谢改善NAFLD的机制
黄之, 周蓉蓉

基础研究

- 808 尿液NGAL、KIM-1、TFF3联合检测对肝硬化患者急性肾小管坏死的诊断价值
龚艳清, 赵莹, 贾艳会, 李煜, 江勇

临床研究

- 816 利那洛肽联合聚乙二醇方案在慢性便秘患者肠道准备中的前瞻性随机对照研究
吴利敏, 徐昌隆, 夏宣平, 卢光荣

临床实践

- 822 基于超声心动图、全身免疫炎症指数构建急性胰腺炎病情程度的列线图预测模型
沈海萍, 朱书渊

病例报告

- 830 溃疡性结肠炎合并李斯特菌脑膜炎1例
任璐, 刘娜, 刘广阔, 张晓伟

消 息

- 807 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
821 《世界华人消化杂志》修回稿须知
829 《世界华人消化杂志》正文要求
836 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

本刊编委王凯, 医学博士, 博士后, 主任医师, 博士生导师, 山东大学齐鲁医院肝病科. 山东大学肝病研究所所长, 山东大学齐鲁医院肝病科创建人、学科带头人, 国家感染性疾病临床医学研究中心山东省分中心负责人. 兼任山东省流行病传染病防控和应急处置中医药专家委员会成员, 中华医学会医学病毒学分会委员, 中国医师协会感染科医师分会常务委员等. 长期从事肝病和感染性疾病的医疗、教学和科研工作. 以课题负责人身份承担国家科技重大专项任务、国家重点研发计划、国家自然科学基金等多项课题. 以通讯作者在国内外核心期刊发表论文130余篇, 其中SCI收录106篇. 主编《中西医结合肝胆病治疗学》、《肝胆病学》、《临床肝病治疗学》、《简明临床肝病学》等专著.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-10-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 31 Number 19 October 8, 2023

REVIEW

- 797 Mechanism for FXR to regulate bile acid and glycolipid metabolism to improve NAFLD
Huang Z, Zhou RR

BASIC RESEARCH

- 808 Diagnostic value of combined detection of urine NGAL, KIM-1, and TFF3 in acute tubular necrosis associated with cirrhosis
Gong YQ, Zhao Y, Jia YH, Li M, Jiang Y

CLINICAL RESEARCH

- 816 Linaclotide combined with polyethylene glycol regimen for bowel preparation in patients with chronic constipation: A prospective randomized controlled study
Wu LM, Xu CL, Xia XP, Lu GR

CLINICAL PRACTICE

- 822 Development of a nomogram prediction model for severity of acute pancreatitis based on echocardiography parameters and systemic immunoinflammatory index
Shen HP, Zhu SY

CASE REPORT

- 830 Ulcerative colitis complicated with *Listeria* meningitis: A case report
Ren L, Liu N, Liu GK, Zhang XW

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 19 October 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Kai Wang, MD, Postdoctoral, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Hepatology, Qilu Hospital of Shandong University, No. 107 Wenhuxi Road, Jinan 250012, Shandong Province, China. wangdoc876@126.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 8, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

尿液NGAL、KIM-1、TFF3联合检测对肝硬化患者急性肾小管坏死的诊断价值

龚艳清, 赵莹, 贾艳会, 李慢, 江勇

龚艳清, 赵莹, 李慢, 江勇, 天津医科大学第二医院消化内科 天津市 300211

贾艳会, 天津市第三中心医院检验科 天津市 300100

龚艳清, 硕士, 主要从事消化系统疾病的临床工作.

作者贡献分布: 此课题由龚艳清、江勇设计; 研究过程由龚艳清、贾艳会操作完成; 数据分析由龚艳清完成; 论文写作由龚艳清、赵莹、李慢、江勇完成.

通讯作者: 江勇, 主任医师, 300211, 天津市河西区平江路23号, 天津医科大学第二医院消化内科. jiangyong-612@163.com

收稿日期: 2023-08-17

修回日期: 2023-09-04

接受日期: 2023-09-18

在线出版日期: 2023-10-08

Diagnostic value of combined detection of urine NGAL, KIM-1, and TFF3 in acute tubular necrosis associated with cirrhosis

Yan-Qing Gong, Ying Zhao, Yan-Hui Jia, Man Li, Yong Jiang

Yan-Qing Gong, Ying Zhao, Man Li, Yong Jiang, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Yan-Hui Jia, Laboratory Department, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300100, China

Corresponding author: Yong Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, No. 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. jiangyong-612@163.com

Received: 2023-08-17

Revised: 2023-09-04

Accepted: 2023-09-18

Published online: 2023-10-08

Abstract BACKGROUND

Acute kidney injury (AKI) is a common complication of decompensated cirrhosis with high clinical mortality and poor prognosis, of which acute tubular necrosis (ATN) has the worst prognosis. Timely and accurate identification of ATN is a difficult problem to solve clinically. Previous studies have shown that urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), trefoil factor 3 (TFF3), and kidney injury molecule-1 (KIM-1) have potential value in the differential diagnosis of ATN and other types of AKI in patients with liver cirrhosis, but they still cannot be applied in clinical practice due to the low diagnostic efficacy. It is necessary to further explore whether the combined detection of the indicators can improve their diagnostic efficacy for ATN associated with cirrhosis.

AIM

To analyze the value of urinary NGAL, KIM-1, and TFF3, either alone or in combination, in the differential diagnosis of ATN in patients with cirrhosis complicated with AKI, and explore the cut-off values of urinary NGAL and other indicators in the differential diagnosis of ATN.

METHODS

A total of 190 patients with decompensated cirrhosis were selected, including 108 patients with AKI. They were divided into different subgroups according to the cause of AKI, including 33 cases of prerenal azotemia, 27 cases of acute renal injury with hepatorenal syndrome, and 48 cases of ATN. The value of urinary NGAL, TFF3, and KIM-1, either alone or in combination, in the differential diagnosis of ATN in patients with cirrhosis complicated with AKI was then assessed.

RESULTS

Urinary NGAL was of great value in the differential diagnosis of ATN in patients with cirrhosis complicated with AKI. The area under the curve (AUC) was 0.902; when the diagnostic threshold was 271.8 $\mu\text{g/g Cr}$, the sensitivity was 81.3% and the specificity was 85.0%. The combination of two biomarkers could improve the efficacy of differential diagnosis, with the diagnostic performance of urinary NGAL combined with urinary TFF3 being the best (AUC = 0.933, sensitivity 85.4%, specificity 88.3%).

CONCLUSION

Urinary NGAL, KIM-1, and TFF3 are of great value in differentiating ATN from other types of AKI in patients with cirrhosis. The combined detection of any two of these biomarkers can further improve the diagnostic efficiency, which is worthy of further study and clinical promotion.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Acute kidney injury; NGAL; TFF3; KIM-1; Combined detection; Acute tubular necrosis

Citation: Gong YQ, Zhao Y, Jia YH, Li M, Jiang Y. Diagnostic value of combined detection of urine NGAL, KIM-1, and TFF3 in acute tubular necrosis associated with cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(19): 808-815

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/808.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i19.808>

摘要

背景

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是失代偿期肝硬化患者常见的并发症, 临床死亡率高且预后较差, 其中急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)预后最差, 及时准确地识别ATN是临床难以解决的问题, 既往研究显示, 尿液中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、三叶因子3(trefoil factor 3, TFF3)及肾损伤因子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)对于肝硬化中ATN与其他类型的AKI有潜在的鉴别诊断价值, 但诊断效能较低, 仍不能进入临床应用, 需进一步探究指标间联合检测能否提升生物标志物对于肝硬化合并ATN的诊断效能。

目的

分析尿NGAL、尿KIM-1、尿TFF3及两两指标间联合检测在肝硬化合并AKI患者中对于ATN的鉴别诊断价值, 同时对尿NGAL等指标对于ATN鉴别诊断的临界值行进一步研究。

方法

选取失代偿期肝硬化患者190例, 其中合并AKI患者108例, 根据AKI病因分成不同亚组, 包括33例肾前性

氮质血症, 27例肝肾综合征急性肾损伤型及48例ATN, 探究尿NGAL、尿TFF3、尿KIM-1及指标间两两联合在肝硬化合并AKI患者中对于ATN的鉴别诊断价值。

结果

尿NGAL对于肝硬化合并AKI患者中ATN的鉴别诊断价值较高, 受试者工作曲线下面积(area under the curve, AUC)是0.902, 诊断临界值为271.8 $\mu\text{g/g Cr}$ 时, 敏感度为81.3%, 特异性为85.0%。指标联合可提高鉴别诊断能力, 其中尿NGAL联合尿TFF3的诊断能力最强 (AUC = 0.933, 敏感度为85.4%, 特异性为88.3%)。

结论

尿NGAL、尿KIM-1、尿TFF3对于鉴别肝硬化合并AKI患者中ATN与其他类型AKI有重要价值, 2项指标间的联合检测可进一步提升诊断效能, 值得进一步研究及临床推广。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化; 急性肾损伤; NGAL; TFF3; KIM-1; 联合检测; 急性肾小管坏死

核心提要: 既往研究显示, 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、三叶因子3及肾损伤因子-1在肝硬化合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者中对于急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)与其他类型的AKI有潜在的鉴别诊断价值, 本试验对于以上三种尿液中生物标志物对于肝硬化合并AKI人群中ATN的诊断效能及诊断临界值行进一步研究, 并且发现2项不同指标的联合能增加对于ATN的鉴别诊断效能, 改善患者预后, 值得进一步探究及临床推广。

文献来源: 龚艳清, 赵莹, 贾艳会, 李漫, 江勇. 尿液NGAL、KIM-1、TFF3联合检测对肝硬化患者急性肾小管坏死的诊断价值. *世界华人消化杂志* 2023; 31(19): 808-815

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/808.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i19.808>

0 引言

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)在住院的肝硬化患者发病率可达19%-20%, 与患者预后不良相关, 死亡率极高^[1,2], 主要分为肾前性氮质血症(prerenal azotemia, PRA)、肝肾综合征急性肾损伤型(hepatorenal syndrome-AKI, HRS-AKI)和急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)三种类型, 对于不同类型AKI的鉴别尤其对于结构性肾损伤ATN的鉴别仍是选择有效治疗方式及改善预后的重要因素, 也是临床亟待解决的问题, 因为ATN预后最差, 严重的ATN需肾脏代替治疗, 若在疾病早期错

误的判断为PRA及HRS-AKI,可能错误的选择大量扩容或血管收缩剂的治疗,对ATN无效,容易错过治疗时机,造成不可逆的肾功能损伤,增加医疗负担提升死亡率,因此,早期鉴别ATN对于选择正确的治疗时机和措施十分重要。

然而,目前尚无鉴别肝硬化患者ATN的无创诊断方法,现有的无创手段是基于一些尿液生物标志物,包括尿钠浓度、尿白蛋白(Albumin)或尿钠排泄分数(FeNa)^[3]等,准确性较低。在国际腹水俱乐部2015年指南(revised consensus recommendations of the International Club of Ascites, ICA2015)^[4]中,AKI仍然是根据血清肌酐的变化来诊断的。然而,血清肌酐受非肾脏因素的影响,更不能确定肝硬化AKI的病因,ICA2015指南提出有望探索一些新的生物标记物来解决上述问题。先前的实验研究证实,尿液中性粒细胞膜脂酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)在鉴别ATN与其他类型AKI中起重要作用^[5],肾损伤因子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)和三叶因子3(trefoil factor 3, TFF3)已被美国食品和药物管理局和欧洲药品管理局定为高度敏感和特异性的尿液生物标志物,在临床前研究和临床试验中监测药物性肾损伤^[6],既往研究表明尿KIM-1和TFF3在肝硬化合并AKI患者中ATN的识别中起重要作用^[7],但报道较少。本研究旨在探讨尿液中NGAL、KIM-1、TFF3在肝硬化合并急性肾损伤患者急性肾小管坏死中的鉴别诊断价值。

以前对肝硬化AKI患者的这些生物标志物的研究只关注单一标志物的价值。但单一指标的敏感性和特异性较低,暂时无法进入临床应用。许多研究表明^[8],两项或两项以上指标的联合检测可以提高诊断的敏感性和特异性。然而,指标联合对肝硬化患者ATN的诊断价值研究较少。本研究旨在探讨两种生物标志物的结合在ATN与其他类型AKI的鉴别诊断中的价值。报告内容如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本试验纳入了2021-05/2023-01连续住院于天津市第三中心医院内科及天津医科大学第二医院的682例肝硬化患者,根据排除标准排除492例患者,其中因感染因素排除252例,其次慢性肾脏病的患者共69例,再次为无既往资料的62例,其他有恶性占位的36例,死亡的39例,其他原因34例,最终选取肝硬化失代偿期患者190例,包括108例AKI患者及82例非AKI患者,AKI患者中包括33例PRA,27例HRS-AKI及48例ATN。按照ICA2015指南^[4]对肝硬化中AKI及PRA进行诊断,按照2019年提出的对于ICA2015的补充更新共识^[9]确诊HRS-AKI,AKI的鉴别诊断和治疗依据指南的规范给予治疗,并个体化调整。

ATN的诊断标准:同前人研究^[10],结合了临床及实验室数据,满足以下4个标准中的3个:(1)滤过钠排泄分数(fraction excretion of urine sodium, FeNa)>2%,(2)尿渗透压<400 mOsm/L,(3)尿钠>40 mEq/L,(4)存在休克或使用肾毒性药物。

纳入标准:(1)入院的失代偿期肝硬化病人;(2)签知情同意书,通过伦理委员会的审核;(3)有3 mo内肌酐的基础资料;(4)年龄大于18岁。

排除标准:(1)有肝肾移植病史或透析治疗病史;(2)晚期慢性肾脏病(肌酐基础值 ≥ 4 mg/dL);(3)恶性肿瘤;(4)感染,括泌尿系统感染、原肺炎、自发性腹膜炎、肠道感染等;(5)消化性溃疡或炎症性肠病的患者。

1.2 方法 患者资料收集记录:基础疾病、肝硬化病因、并发症情况、年龄、性别、肝肾功能、凝血常规、Child-Pugh评分、MELD评分等。详见表1。

标本采取与保存:AKI组患者在首次诊断为AKI后的24 h内及第3天,非AKI组在入院后的24 h内健康体检者在体检当天,取晨尿10 mL,标本离心10 min(1000 rpm),上清液在-80℃冰箱保存。

标本的检测:AKI组用发生AKI后第3天的尿标本检测NGAL,用发生AKI后24 h内尿标本检测TFF3及KIM-1,NGAL的利用乳胶增强免疫透射比浊法在天津市第三中心医院及天津医科大学第二医院检验科生化室于8200全自动生化分析仪上进行测定。采用ELISA法(R&D Systems, Minneapolis, USA)在天津医科大学第二医院临床检验科免疫科检测尿液中的KIM-1和TFF3。

统计学处理 所用数据通过SPSS 2.0分析。满足或接近正态分布的计量用平均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,非正态分布计量用中位数及四分位数表示,两组间比较采用Wilcoxon秩和检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验,分类变量以例(%)表示,组间用卡方检验 χ^2 比较,显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.001$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值,则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.001$;第三套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.001$ 等;第四套为^g $P<0.05$ 和^h $P<0.001$ 等;用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线探究诊断效能、诊断截断值,曲线下面积(area under the curve, AUC)值越接近1,诊断价值越高。

2 结果

2.1 ATN组与其他类型AKI组间基本资料及生物标志物水平比较 ATN组与其他类型AKI组患者的年龄平均值、男性比率、基础疾病情况、肝硬化病因情况在两组间差异无统计学意义,ATN组有较差的生化(肝

肾功)指标, 腹水发生率明显高于其他类型AKI组. 通过Wilcoxon检验发现尿NGAL、尿KIM-1及尿TFF3在ATN组均高于其他类型AKI组, 两组间差异均具有统计学意义. 详见表1.

2.2 不同类型AKI组间生物标志物水平比较 本试验进一步分析不同病因AKI患者中生物标志物表达的情况, 并与未发生AKI的肝硬化患者(非AKI组)及健康体检者进行比较, 通过Kruskal-Wallis秩和检验发现, 尿NGAL、尿TFF3及尿KIM-1在健康体检者及非AKI组中无表达差异, 尿NGAL和尿TFF3在任何类型AKI组中浓度均明显大于非AKI组, 差异均有统计学意义, 但尿KIM-1在PRA及HRS-AKI组患者中表达水平与非AKI组相比, 差异无统计学意义. 进一步通过两两成对比较发现, 3个指标在HRS组与PRA组表达差异均无统计学意义, 且部分数值存在重叠, 而两个指标在ATN组中数值明显大于PRA组及HRS组, 差异均有统计学意义, 详见表2.

2.3 生物标志物对于ATN的诊断价值 本试验进一步利用ROC曲线评估生物指标对于肝硬化合并AKI患者中ATN的诊断价值, 探究其诊断截断值, 并与临床现有的常用的评估肾功能指标(FeNa及尿Albumin)进行对比, 3个指标的总诊断效能均高于FeNa及尿Albumin, 诊断价值最高的是尿NGAL, AUC是0.902, 诊断临界值为271.80 $\mu\text{g/g Cr}$ 时, 敏感度为81.3%, 特异性为85.0%.其次, 指标组合可提高鉴别诊断能力, 其中尿NGAL联合尿TFF3的诊断能力最强(AUC = 0.933), 其次是uNGAL联合uKIM-1(AUC = 0.918), 均高于FeNa%及尿白蛋白, 详见表3, ROC曲线图见图1.

3 讨论

AKI是失代偿期肝硬化及慢加急性肝衰竭的常见并发症, 常提示死亡率高且临床预后差, 及时准确地鉴别AKI的类型, 对于指导治疗及改善预后十分重要, 尤其是如何早期识别结构性肾损伤ATN仍然是临床亟待解决的问题, 目前还没有一种广泛应用的无创诊断手段可以单独实现, 前期研究显示, 尿NGAL对于鉴别ATN有一定的临床价值, 但其诊断临界值仍需经过更多研究的验证, 且其诊断效能有限, 不能作为诊断ATN的金标准, 如何进一步提高尿NGAL的临床诊断效能对于疾病的治疗有重大意义. 本研究发现, 尿NGAL对于ATN的诊断效能卓越, AUC为0.902. 截止值为271.8 $\mu\text{g/g Cr}$ 时, 敏感性为0.813, 特异性为0.85. 试验还显示, 其他指标如尿TFF3和尿KIM-1对ATN也具有较高的鉴别诊断价值, 令人兴奋的是其中指标组合可提高鉴别诊断能力, 其中尿NGAL联合尿TFF3的诊断能力最强(AUC = 0.933, 敏感性为0.854, 特异度为0.883).

Gambino和Piano等^[11]2022年在意大利的单中心研究中证实尿NGAL可以区分ATN(1162 ng/mL)和非ATN(PRA、HRS-AKI和混合型AKI依次为87、111和109 ng/mL), $P < 0.001$), 诊断最佳截断点为220 ng/mL (AUC = 0.854, 灵敏度为89%, 特异性为78%). 另外两项单中心研究也得出了类似的结果, 分别为Huelin^[10]等人2019年在西班牙巴塞罗那对320名肝硬化合并AKI患者的研究, 研究证实发生AKI第3天的尿NGAL对ATN的鉴别诊断效能最佳, 诊断阈值为220 $\mu\text{g/g Cr}$ [AUC = 0.87, (95%CI: 0.78-0.95)]. 另一项研究为2021年Allegretti等人^[12]在马萨诸塞州波士顿的研究, 研究显示尿NGAL对ATN的诊断临界值为244 $\mu\text{g/g Cr}$ [AUC = 0.762, (95%CI: 0.682-0.842)]. 本试验也表明尿NGAL区分ATN与其他类型的AKI(包括PRA和HRS-AKI)的能力优异, 临界值在271.8 $\mu\text{g/g Cr}$ 时, AUC为0.902, 敏感性为0.813, 特异性为0.85, 与近期的类似研究结果相比非常相似甚至诊断效能更佳, 结果优于以往的研究, 可能是由于总结了前人研究的经验及教训, 将尿NGAL用尿肌酐校正后进行验证, 且选取了发生AKI后的第3天的尿标本进行试验, 同时排除了感染在试验中的干扰^[13], 此外, 试验结果的不同可能与人群不同、样本量过小、检测方法不同相关, 但总而言之, 不同国家、人群及不同检测方法得出试验结果的一致性表明, NGAL在不同国家和不同肝硬化人群中对于ATN具有良好和可靠的诊断性能^[14].

KIM-1是一种跨膜蛋白, 在正常肾组织中几乎不表达, 但在肾小管损伤时在近曲小管内皮细胞中明显表达, 前期研究证实其作为AKI早期诊断的新型生物标志物具有明显的优势^[15], 而且KIM-1有很强的特异性, 在身体其他器官中很少表达, 同时又具有很高的稳定性, 使其易于在尿液中检测到, 因此其在肾脏中潜在的临床价值值得进一步探究^[16], 既往研究显示, 尿KIM-1在ATN的识别中起重要作用, Belcher等^[17]研究了尿KIM-1对于肝硬化合并AKI中ATN的有一定的鉴别作用, AUC = 0.639, Ariza等^[18]研究发现尿KIM-1在肝硬化合并AKI患者中的ATN的有一定鉴别诊断作用, AUC为0.704, 敏感性为67%, 特异度为74%. 本试验中发现尿KIM-1对于ATN的鉴别诊断作用不容忽视, AUC = 0.821, 敏感性及特异度均大于80%, 有潜在的临床价值, 值得进一步研究.

自TFF3被发现以来, 其在临床中可能发挥的作用一直是研究者关注的焦点之一, 大量临床研究结果表明, TFF3在肿瘤的发生及发展中发挥重要意义^[19], 随着人们对TFF3生物学效应的关注, 其在肾脏学领域的应用得到的关注越来越广泛^[20,21], 前期研究表明^[18], TFF3在肝硬化合并AKI中对于ATN有较好的诊断效能, AUC = 0.824, 敏感度为75%, 特异性为81%, 截断点为3040 $\mu\text{g/g Cr}$. 但

表 1 ATN组与其他类型AKI组间资料对比及生物标志物水平比较

生物标志物	ATN(<i>n</i> = 48)	其他类型AKI(<i>n</i> = 60)	<i>P</i>
年龄(岁)	62 ± 11	63 ± 10	0.060
男性比例(<i>n</i> (%))	27(56.3)	34(56.7)	0.132
合并症(<i>n</i> (%))			
高血压	13(27.1)	18(30.0)	0.842
糖尿病	13(27.1)	19(31.7)	0.810
冠心病	8(16.7)	11(18.3)	0.098
肝硬化病因(<i>n</i> (%))			
病毒性肝炎	22(45.8)	27(45.0)	0.172
酒精性肝病	11(22.9)	12(20.0)	0.145
病毒合并酒精性肝病	5(10.4)	8(13.3)	0.390
非酒精性脂肪性肝病	5(10.4)	6(10.0)	0.270
自身免疫性肝病	4(8.3)	5(8.3)	0.472
其他	1(2.0)	2(3.3)	0.069
肝硬化并发症(<i>n</i> (%))			
腹水	36(75.0)	24(40.0)	0.005
肝性脑病	5(10.4)	10(16.7)	0.155
胃肠道出血	20(41.7)	31(51.7)	0.093
肾脏指标			
肌酐(μmol/L)	214.23 ± 88.07	156.43 ± 39.41	<0.001
尿素氮(mmol/L)	23.81 ± 8.83	18.10 ± 6.09	<0.001
肾小球滤过率(mL/min)	69(60–102)	80(50–94)	0.090
尿钠排泄分数(%)	2.1(0.8–2.5)	0.5(0.3–2.1)	<0.001
尿白蛋白(mg/dL)	73(48–94)	26(23–60)	<0.001
肝脏指标			
白蛋白(g/L)	28.23 ± 4.10	30.02 ± 7.56	0.120
总胆红素(μmol/L)	107.10 ± 53.16	47.32 ± 169.31	0.182
国际标准化比值	1.554 ± 0.52	1.70 ± 0.79	0.352
凝血酶原活动度(%)	41 ± 17.87	58.40 ± 26.40	0.873
Child–Pugh评分	10.72 ± 3.32	9.80 ± 2.54	0.071
钠(mmol/L)	130.12 ± 4.12	130.32 ± 8.21	0.132
MELD评分	30 ± 8.5	25 ± 4.8	<0.001
尿NGAL(ug/g Cr)	371.8(227.8–821.7)	69.4(49.4–196.1)	<0.001
尿KIM-1(ug/g Cr)	1.69(1.23–2.64)	1.02(0.73–1.13)	<0.001
尿TFF3(ug/g Cr)	5421(4585–6338)	2377 (1652–3425)	<0.001

ATN组 vs 其他类型AKI组. 通过取平均值 ± 标准差或中位数(四分位数)的方法得到不同资料或生物标志物的值. ATN: 急性肾小管坏死; AKI: 急性肾损伤; NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; KIM-1: 肾损伤因子-1; TFF3: 三叶因子3.

相关的研究较少, 其升高机制不仅与与肾小管损伤相关, 更可能与炎症及肾小管修复再生相关^[21], 与NGAL及KIM-1的升高机制不尽相同, 值得临床进一步探究. 本研究中, 尿TFF3对于肝硬化合并AKI患者中ATN的鉴别诊断有一定价值, AUC = 0.807, 特异度为85.0%, 敏感度为79.2%. TFF3可能成为AKI新的生物标志物, 其应用及作用机制仍需在多中心前瞻性临床研究中进一步探索.

考虑到单一实验室生物标志物的诊断效果有限, 仍不能作为临床鉴别ATN的金标准, 既往研究显示^[17], 多项指标的联合能提高对于肝硬化合并AKI中ATN的诊断

的准确性, 且考虑到临床医生的检查习惯及医疗成本, 本研究联合两项指标分析对ATN患者的诊断价值. 本试验结果显示, 两项指标联合能进一步提高单个指标对于肝硬化患者中ATN的诊断效能, 其中尿NGAL+尿TFF3诊断效能最高, AUC为0.933, 敏感度为85.4%, 特异度为88.3%, 明显提升了单个指标的诊断效能, 其原因可能为两项指标的升高机制不同, 不同机制的指标间联合可进一步提升诊断效能, 但需更多研究的验证, 且TFF3与肾小管上皮细胞修复相关^[22], 其最佳的检测时限需进一步探究. 总之, TFF3在肝硬化合并AKI患者中的作用值得进

表 2 不同类AKI组间生物标志物水平比较

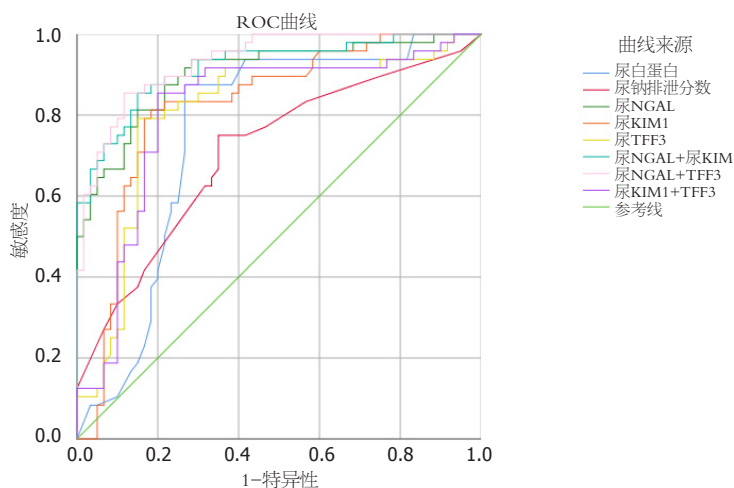
尿生物标志物	健康(<i>n</i> = 23)	非AKI(<i>n</i> = 82)	PRA(<i>n</i> = 33)	HRS-AKI(<i>n</i> = 27)	ATN(<i>n</i> = 48)
NGAL(ug/g Cr)	19.3(6.6–36.4)	23.4(9.9–40.9)	68.7(50.1–144.2) ^{b,d}	80.0(48.4–212.6) ^{b,d}	371.8(227.8–821.7) ^{b,d,f,h}
KIM-1(ug/g Cr)	0.72(0.13–1.36)	0.67(0.18–1.53)	1.02(0.64–1.10)	1.07(0.83–1.81)	1.69(1.23–2.64) ^{b,d,f,h}
TFF3(ug/g Cr)	323(183–429)	373(189–532)	2592(1794–3368) ^{b,d}	1993(1207–4289) ^{b,d}	5421(4585–6338) ^{b,d,f,h}
尿钠排泄分数%			0.5(0.3–2.1)	0.5(0.4–2.1)	2.1(0.8–2.5) ^{f,g}
白蛋白(mg/dL)			25(22–34)	29(24–89)	73(48–94) ^{e,g}

非AKI组 vs PRA组 vs HRS-AKI组 vs ATN组. 通过取平均值 ± 标准差或中位数(四分位数)的方法得到不同生物标志物的值, ^b*P* < 0.001, 相同指标与健康组比较; ^d*P* < 0.001, 相同指标与非AKI组比较; ^e*P* < 0.05, ^f*P* < 0.001, 相同指标与PRA组比较; ^g*P* < 0.05, ^h*P* < 0.001, 相同指标与HRS组比较. NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; KIM-1: 肾损伤因子-1; TFF3: 三叶因子3; AKI: 急性肾损伤; PRA: 肾前性氮质血症; HRS-AKI: 肝肾综合征急性肾损伤型; ATN: 急性肾小管坏死.

表 3 诊断ATN的ROC曲线

生物标志物	AUC	<i>P</i>	截断点	特异度	敏感性	约登
尿NGAL(ug/g Cr)	0.902	<0.001	217.8	85.0%	81.3%	0.663
尿KIM-1(ug/g Cr)	0.821	<0.001	1.19	81.7%	81.3%	0.630
尿TFF3(ug/g Cr)	0.807	<0.001	4428	85.0%	79.2%	0.642
尿NGAL+尿TFF3	0.933	<0.001		88.3%	85.4%	0.737
尿NGAL+尿KIM-1	0.918	<0.001		85.0%	85.4%	0.704
尿KIM-1+尿TFF3	0.810	<0.001		80.0%	85.4%	0.654
尿钠排泄分数(%)	0.708	<0.001	1.05	65.0%	75.0%	0.400
尿白蛋白(mg/dL)	0.756	<0.001	38.5	73.3%	87.5%	0.608

ATN: 急性肾小管坏死; ROC: 受试者工作特征曲线; NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; KIM-1: 肾损伤因子-1; TFF3: 三叶因子3; AUC: 曲线下面积.



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i19.808 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 生物标志物的ROC曲线图. 尿NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白, AUC: 曲线下面积 = 0.902; 尿KIM-1: 肾损伤因子-1, AUC = 0.821; 尿TFF3: 三叶因子3, AUC = 0.807; 尿NGAL+尿KIM-1, AUC = 0.918; 尿NGAL+尿TFF3, AUC = 0.933; 尿KIM-1+尿TFF3, AUC = 0.810; 尿白蛋白, AUC = 0.756; 尿钠排泄分数, AUC = 0.708. ROC曲线: 受试者工作特征曲线; NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; KIM-1: 肾损伤因子-1; TFF3: 三叶因子3; AUC: 曲线下面积.

一步研究.

本实验的创新之处在于: 采用不同指标的联合检测

进行联合检测, 不同于以往研究中单纯血液或尿液中指标的检测, 进一步提升现在指标的诊断效能. 本实验的

局限性在于样本量过小, 且以血清肌酐等现有临床指标作为参考和诊断标准导致统计结果存在偏差。

近年来, 新型肾脏标志物在肝硬化合并AKI患者的诊断、鉴别诊断、预后及治疗应答预测方面显示出广阔的前景。大量研究证实, 尿NGAL、尿KIM-1及尿TFF3等生物标志物能有效区分肝硬化人群中ATN与其他类型AKI, 其中尿NGAL研究最多且证实能进入临床应用的希望最大, 但尽管取得了一些成果, 仍需多中心、大样本的临床试验, 此外, 两项指标或多项指标联合检测对于肝硬化人群中ATN鉴别诊断的潜在价值不容忽视, 有待进一步研究。总之, 新的肾脏生物标志物有望成为肝硬化患者中对于不同类型AKI, 尤其对于结构性肾损伤的鉴别手段, 对于改善疾病预后及节约医疗成本有望起到重要作用。

4 结论

总之, 亟需新的生物标记物用于肝硬化AKI的诊断及鉴别诊断, 尿NGAL、TFF3、KIM-1及指标间联合对于鉴别肝硬化中ATN与其他类型AKI有重要的临床价值, 值得进一步研究及临床推广。

文章亮点

实验背景

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是失代偿期肝硬化常见的并发症, 预后较差且死亡率高, 临床上早期识别结构性肾损伤急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)对于治疗方案的选择及改善预后十分重要, 前期研究显示, 尿液中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)对于鉴别ATN有良好的效能, 但其诊断临界值仍需经过更多研究的验证, 此外, 三叶因子3(trefoil factor 3, TFF3)及肾损伤因子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)是近年来在肝硬化合并AKI中较为关注的生物标志物, 对于ATN与其他类型的AKI也有潜在的鉴别诊断价值, 本试验进一步探究上述生物标志物及两项指标联合检测在肝硬化合并AKI患者中对于ATN的鉴别诊断效能。

实验动机

本试验在多项国内外研究的基础上, 探讨NGAL、TFF3、KIM-1及指标间两两联合检测成为早期鉴别肝硬化合并AKI患者中ATN生物标志物。

实验目标

探讨NGAL、KIM-1、TFF3及2项指标间联合检测在肝硬化合并AKI患者中对于ATN的鉴别诊断价值, 为临床

的早期诊断及治疗探究新型指标, 改善患者预后。

实验方法

选取失代偿期肝硬化患者190例, 其中合并AKI患者108例, 根据AKI病因分成不同亚组, 包括33例肾前性氮质血症, 27例肝肾综合征急性肾损伤型及48例ATN, 探讨血尿NGAL、TFF3、KIM-1及指标间联合检测对于ATN的鉴别作用。

实验结果

尿NGAL对于肝硬化合并AKI患者中ATN的鉴别诊断价值较高, 受试者工作曲线下面积(area under the curve, AUC)是0.902, 诊断临界值为271.8 ng/mL时, 敏感度为81.3%, 特异性为85.0%。指标组合可提高鉴别诊断能力, 其中尿NGAL联合尿TFF3的诊断能力最强(AUC = 0.933, 敏感度为85.4%, 特异性为88.3%)。

实验结论

本试验发现NGAL对于鉴别肝硬化合并AKI患者中ATN与其他类型AKI也有重要价值, 且指标间联合检测可提高诊断能力, 为临床的诊治提供新的思路。

展望前景

本试验的为单中心研究, 样本量偏小, 且以血肌酐而非肾脏穿刺作为AKI的诊断标准, 存在与实际情况相悖的可能, 存在明显局限性, 未来需进一步增加样本量, 多中心研究, 探究生物标志物及指标间联合在临床中的应用价值。

5 参考文献

- Desai AP, Knapp SM, Orman ES, Ghabril MS, Nephew LD, Anderson M, Ginès P, Chalasani NP, Patidar KR. Changing epidemiology and outcomes of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis - a US population-based study. *J Hepatol* 2020; 73: 1092-1099 [PMID: 32387698 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.043]
- Francoz C. Acute kidney injury in cirrhosis: An immediate threat but also a ticking time bomb. *J Hepatol* 2020; 72: 1043-1045 [PMID: 32197803 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.015]
- Gowda YHS, Jagtap N, Karyampudi A, Rao NP, Deepika G, Sharma M, Gupta R, Tandan M, Ramchandani M, John P, Kulkarni A, Kumar P, Bhaware B, Turpati MV, Reddy DN. Fractional Excretion of Sodium and Urea in Differentiating Acute Kidney Injury Phenotypes in Decompensated Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2022; 12: 899-907 [PMID: 35677524 DOI: 10.1016/j.jceh.2021.09.019]
- Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, Jalan R, Sarin SK, Piano S, Moore K, Lee SS, Durand F, Salerno F, Caraceni P, Kim WR, Arroyo V, Garcia-Tsao G; International Club of Ascites. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015; 64: 531-537 [PMID: 25631669 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308874]
- Allegretti AS. NGAL in AKI and cirrhosis-Ready for prime time? *Hepatology* 2023; 77: 1472-1474 [PMID: 36169601 DOI: 10.1002/hep.32807]

- 6 Griffin BR, Faubel S, Edelstein CL. Biomarkers of Drug-Induced Kidney Toxicity. *Ther Drug Monit* 2019; 41: 213-226 [PMID: 30883514 DOI: 10.1097/FTD.0000000000000589]
- 7 Lee HA, Seo YS. Current knowledge about biomarkers of acute kidney injury in liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol* 2022; 28: 31-46 [PMID: 34333958 DOI: 10.3350/cmh.2021.0148]
- 8 Lei L, Li LP, Zeng Z, Mu JX, Yang X, Zhou C, Wang ZL, Zhang H. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis. *Sci Rep* 2018; 8: 7962 [PMID: 29784944 DOI: 10.1038/s41598-018-26226-6]
- 9 Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol* 2019; 71: 811-822 [PMID: 31302175 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.002]
- 10 Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, Carol M, Fabrellas N, Bassegoda O, Juanola A, de Prada G, Albertos S, Piano S, Graupera I, Ariza X, Napoleone L, Pose E, Filella X, Morales-Ruiz M, Rios J, Fernández J, Jiménez W, Poch E, Torres F, Ginès P. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology* 2019; 70: 319-333 [PMID: 30810244 DOI: 10.1002/hep.30592]
- 11 Gambino C, Piano S, Stenico M, Tonon M, Brocca A, Calvino V, Incicco S, Zeni N, Gagliardi R, Cosma C, Zaninotto M, Burra P, Cillo U, Basso D, Angeli P. Diagnostic and prognostic performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2023; 77: 1630-1638 [PMID: 36125403 DOI: 10.1002/hep.32799]
- 12 Allegretti AS, Parada XV, Endres P, Zhao S, Krinsky S, St Hillien SA, Kalim S, Nigwekar SU, Flood JG, Nixon A, Simonetto DA, Juncos LA, Karakala N, Wadei HM, Regner KR, Belcher JM, Nadim MK, Garcia-Tsao G, Velez JCQ, Parikh SM, Chung RT; HRS-HARMONY study investigators. Urinary NGAL as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Clin Transl Gastroenterol* 2021; 12: e00359 [PMID: 33979307 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000359]
- 13 Xu MJ, Feng D, Wu H, Wang H, Chan Y, Kolls J, Borregaard N, Porse B, Berger T, Mak TW, Cowland JB, Kong X, Gao B. Liver is the major source of elevated serum lipocalin-2 levels after bacterial infection or partial hepatectomy: a critical role for IL-6/STAT3. *Hepatology* 2015; 61: 692-702 [PMID: 25234944 DOI: 10.1002/hep.27447]
- 14 Allegretti AS, Solà E, Ginès P. Clinical Application of Kidney Biomarkers in Cirrhosis. *Am J Kidney Dis* 2020; 76: 710-719 [PMID: 32622560 DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.03.016]
- 15 Xiao Z, Huang Q, Yang Y, Liu M, Chen Q, Huang J, Xiang Y, Long X, Zhao T, Wang X, Zhu X, Tu S, Ai K. Emerging early diagnostic methods for acute kidney injury. *Theranostics* 2022; 12: 2963-2986 [PMID: 35401836 DOI: 10.7150/thno.71064]
- 16 Zou C, Wang C, Lu L. Advances in the study of subclinical AKI biomarkers. *Front Physiol* 2022; 13: 960059 [PMID: 36091391]
- 17 Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, Ansari N, Coca SG, Garcia-Tsao G, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014; 60: 622-632 [PMID: 24375576 DOI: 10.1002/hep.26980]
- 18 Ariza X, Solà E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, Graupera I, Rodríguez E, Huelin P, Solé C, Fernández J, Jiménez W, Arroyo V, Ginès P. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS One* 2015; 10: e0128145 [PMID: 26042740 DOI: 10.1371/journal.pone.0128145]
- 19 周秀枝, 刘萍, 郭海荣, 裴志龙, 张丽娜. 三叶因子3在肿瘤中的研究进展. *中西医结合心血管病杂志* 2018; 6: 19
- 20 Anand S, Bajpai M, Khanna T, Kumar A. Urinary biomarkers as point-of-care tests for predicting progressive deterioration of kidney function in congenital anomalies of kidney and urinary tract: trefoil family factors (TFFs) as the emerging biomarkers. *Pediatr Nephrol* 2021; 36: 1465-1472 [PMID: 33420628 DOI: 10.1007/s00467-020-04841-8]
- 21 Yamanari T, Sugiyama H, Tanaka K, Morinaga H, Kitagawa M, Onishi A, Ogawa-Akiyama A, Kano Y, Mise K, Ohmoto Y, Shikata K, Wada J. Urine Trefoil Factors as Prognostic Biomarkers in Chronic Kidney Disease. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 3024698 [PMID: 29850501 DOI: 10.1155/2018/3024698]
- 22 Zwaini Z, Alammari D, Byrne S, Stover C. Mode of Proximal Tubule Damage: Differential Cause for the Release of TFF3? *Front Immunol* 2016; 7: 122 [PMID: 27066010 DOI: 10.3389/fimmu.2016.00122]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

