

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.13.003

尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对急性肾损伤的诊断价值*

刘 进¹, 杨 满¹, 梅丽凡²(1. 泸州医学院附属医院肾内科, 四川泸州 646000; 2. 南方医科大学附属
中山市博爱医院肾内科, 广东中山 528403)

[摘要] **目的** 探讨尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)鉴别肾前性和肾性急性肾损伤(AKI)的价值。**方法** 酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 197 例确诊 AKI 患者尿 NGAL 的浓度。研究人员在不知实验室检测结果的情况下进行分类, 17 例因肾后梗阻或临床资料不足而被排除。其余的 180 例中有 94 例诊断为肾性 AKI, 51 例为肾前性 AKI, 35 例不可分类, 并进行受试者工作特征(ROC)曲线分析。**结果** 肾性 AKI 患者尿 NGAL 水平明显高于肾前性 AKI 患者(平均 273.3 vs. $37.5 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}$, $P < 0.05$), NGAL 的 ROC 曲线下面积(0.90)明显高于所试验的其他标志物, 其临界值为 $125 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}$ 时, 检出 AKI 的特异性和敏感性分别为 0.80 和 0.91。尿 NGAL $> 125 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}$ 表示肾性 AKI, NGAL $< 125 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}$ 表示肾前性 AKI。**结论** 确诊 AKI 患者尿 NGAL 水平能有效地区分肾前性和肾性 AKI。

[关键词] 肾前性; 肾性; 急性肾损伤; 鉴别诊断**[中图分类号]** R692**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)13-1735-03

Diagnostic value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguished on acute kidney injury*

Liu Jin¹, Yang Man¹, Mei Lifan²

(1. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Nephrology, Boai Hospital of Zhongshan City, Southern Medical University, Zhongshan, Guangdong 528403, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) for distinguishing prerenal acute kidney injury(AKI) from renal AKI. **Methods** The urinary NGAL concentration was measured by ELISA in 197 hospitalized patients with AKI and classified by researchers who were blinded to the measurement results. 17 patients were excluded because of postrenal obstruction or insufficient clinical information. Of the remaining 180 cases, 94 cases were diagnosed as renal AKI, 51 cases as prerenal AKI and 35 cases as unclassification. The receiver operating characteristic(ROC) curve analysis was performed. **Results** The patients with renal AKI had a significantly elevated urinary NGAL level compared with the prerenal group (mean 273.3 vs. $37.5 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}$ creatinine, $P < 0.05$). The areas under the ROC curve of NGAL(0.90) was significantly higher than that of other tested marker. At a cutoff value of $125 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}$ creatinine, the sensitivity and specificity of urinary NGAL for detecting AKI were 0.80 and 0.91 respectively. Urinary NGAL level $> 125 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}$ creatinine indicated renal AKI, and which $< 125 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}$ creatinine indicated prerenal AKI. **Conclusion** Urinary NGAL level can effectively distinguish prerenal AKI from renal AKI in diagnosing AKI.

[Key words] pre-renal; renal; acute kidney injury; differential diagnosis

急性肾损伤(AKI)是常见病,发生率为 1%~25%^[1],临床上常与肾功能可逆转的肾前性 AKI 共存^[2],目前常按 RIFLE 诊断标准^[3],即以血清肌酐水平和尿量的改变诊断 AKI。即使已确诊为 AKI 的患者,用血清肌酐很难将肾性 AKI 与肾前性 AKI 区分开来^[2-4]。近年发现了许多新的肾损伤标志物^[5],其中最具有前途的是中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL),鉴于先前的研究多用于病因相同、肾损伤时间已知,如像心脏手术和造影剂肾损伤那样的 AKI 的早期诊断和预测结局^[6-7],本研究就病因各异,肾损时间常未知的已确诊为 AKI 的患者,用尿 NGAL 鉴别肾前性和肾性 AKI 作了探讨,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 1 月至 2013 年 12 月在泸州医学院附属医院按 RIFLE 诊断标准^[1](即血清肌酐浓度超过基

线 50%,在重症急诊情况下很难采得准确的尿样,所以其尿量标准不予考虑)确诊为 AKI 的患者 197 例,排除 7 例肾后性 AKI 和 10 例无基线血清肌酐患者,共 180 例进入研究。男 107 例,女 73 例,年龄 18~70 岁,平均 68.8 岁。按 RIFLE 分期标准^[1],其中危险期 52 例(29%)、损伤期 81 例(45%)、衰竭期 47 例(26%)。最后有 51 例临床诊断为肾前性 AKI,94 例诊断为肾性 AKI,35 例不可分类。肾前性 AKI 组年龄明显高于肾性 AKI 组,肾前性 AKI 组充血性心力衰竭明显较多。肾性 AKI 组在入组时血清肌酐和 AKI 的严重程度均比肾前性 AKI 高。本研究经泸州医学院附属医院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 采集患者入组(就诊)当天(不到 24 h)和第 3 天的血和尿标本。3 000 r/min 离心 10 min,取上清液-80℃保存待测。用 ELISA 法检测尿中 NGAL、肝型脂肪酸结合蛋白(L-

* 基金项目:四川省卫生厅科研课题(130372) 作者简介:刘进(1976-),硕士,主治医师,主要从事临床肾病内科学研究。

FARP),用常规自动化法测量血和尿肌酐、钠、尿素浓度并计算钠排泄分数(FENa)、尿素排泄分数和血清尿素/血清肌酐比率,用简化的MDRD公式计算eGFR。尿钠排泄分数=(血浆肌酐×尿钠)/(血浆钠×尿肌酐)^[3]。基线血清肌酐可通过查阅入院前3~12个月的病史记录确定,否则从患者住院过程中查找其最低值(因为大多数AKI患者在入组或就诊时,其血清肌酐已达峰水平)。

1.3 患者分组

1.3.1 肾前性AKI组($n=51$) 血清肌酐浓度高于其基线值50%,由于肾低灌注引起,在3d内,随着容量的增加血清肌酐迅速恢复正常和/或心输出量随之改善。但也有血清肌酐在7d内才下降至正常者(如充血性心力衰竭)^[8]。但这类患者在入组前均无肾毒性物质接触史。

1.3.2 肾性AKI组($n=94$) 血清肌酐浓度超过基线50%以上,多由各种原因的肾小管坏死引起(本组占63.5%, $n=53$),如长期低血压、脓毒血症、系统性反应综合征,或其他与肾结构损伤相关的因素,如肾小球肾炎、血管炎、先兆子痫、间质性肾炎、造影剂肾病、多发性骨髓瘤和血栓性微血管病引起。但肾性AKI患者其血清肌酐并不对血容量的增加和血液动力学最佳化起反应。

1.3.3 不可分类AKI组($n=35$) 这些都由两位资深肾病医师根据入选患者的临床资料(如病史、血容量状态和肾毒药的使用),在不知其NGAL和其他标志物水平的情况下作出上述肾前性或肾性AKI判断,若诊断有分歧时由多位医师会诊,其意见仍不一致者则归入不可分类组^[9]。因此,这类病例既不是单纯的肾前性AKI,也不是单纯的肾性AKI,而是两种类型的边缘病例,主要是入组后又有过肾毒性物质(如造影剂)接触的患者。

1.4 临床结局 在入组7d内需肾病内科会诊、AKI加重(由危险期到损伤期,由损伤期到衰竭期)、需透析、入ICU或院内死亡。

1.5 统计学处理 采用SAS9.1软件进行统计学处理,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料用百分数表示,用 t 检验比较两组间连续变量,用 χ^2 检验比较分类变量,用受试者工作特征(ROC)曲线分析确定最佳临界值(诊断分界点),用非参数分析比较各种标志物的曲线下面积(AUC),并计算敏感性和特异性、阳性和阴性似然比。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NGAL鉴别肾前性和肾性AKI 肾性AKI组尿NGAL水平明显高于肾前性AKI组($P<0.05$)。肾前性AKI组尿NGAL水平低于不可分类组,但差异无统计学意义。ROC曲线分析发现,尿NGAL ROC-AUC(0.90)(图1)明显高于L-FARP(0.79)、血清肌酐(0.80)、血清尿素/血清肌酐比值(0.72),尿素排泄分数(0.58)和FENa(0.53)。发现当NGAL临界值为 $125\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{Cr}$ 时,诊断肾性AKI具有高的敏感

性(0.80)、特异性(0.91)和阳性似然比(5.57),即在确诊为AKI的患者中 $\text{NGAL}>125\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{Cr}$ 者提示肾性AKI, $<125\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{Cr}$ 者提示肾前性AKI。这与用绝对浓度定量法的临界值为 $105\mu\text{g}/\text{L}$ 的诊断能力相似(表1)。FENa水平不能区分肾性和肾前性AKI(平均 $1.1\text{ vs. }1.0, P>0.05$),在入组当天尿NGAL水平范围在肾前性与肾性AKI两组间很少有重叠(图2)。还发现尿NGAL和L-FARP单用或联合其诊断能力相似,二者ROC-AUC仅差0.01。就诊时血清肌酐虽有很高的肾性AKI检出能力(ROC-AUC,0.80),但不能检出中度范围($80\sim 106\mu\text{mol}/\text{L}$)的肾性AKI,也不能鉴别在入组后血清肌酐(>1.5 倍)继续增加的肾性AKI和肾前性AKI。加之入组时本组只有60.5%的患者有基线血清肌酐值,仅一次血清肌酐值很难判断病因。

2.2 NGAL与临床结局(需肾病内科会诊、AKI加重、需透析、入ICU或死亡)不良结局的发生率随尿NGAL水平升高而增加,发生不良结局患者($n=61$)入组当天的尿NGAL水平明显高于无不良结局者($n=119$),差异有统计学意义($238.7\text{ vs. }70.3\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{Cr}, P<0.05$)。ROC分析表明,尿NGAL预测组合结局(透析和死亡)的ROC-AUC为0.72,比其他标志物如血清肌酐的0.62要高。在入组2d后尿 $\text{NGAL}>125\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{Cr}$ (持续升高)的患者其不良结局的发生率为59.3%,而 $<125\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{Cr}$ (一过性升高)者仅15.7%($P<0.05$)。

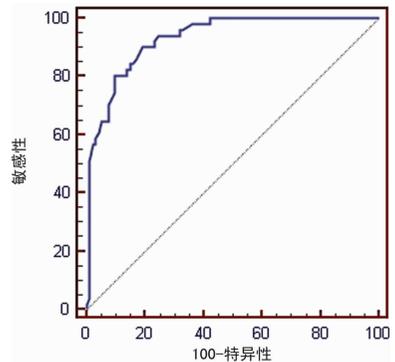


图1 肾性和肾前性AKI入组当天尿NGAL值的ROC曲线

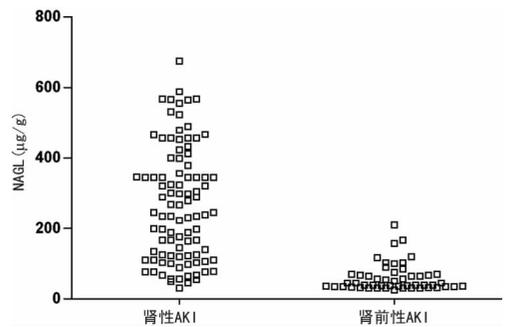


图2 肾性和肾前性AKI、入组当天尿NGAL值的散点图

表1 入组时尿NGAL与其他标志物对肾性AKI和肾前性AKI的鉴别诊断效能的比较

| | ROC-AUC ^b | 临界值 | 敏感性 | 特异性 | 阳性似然比 | 阴性似然比 |
|-------------|----------------------|---|------|------|-------|-------|
| 尿NGAL | 0.90 | $125\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{Cr}$ | 0.80 | 0.91 | 5.57 | 0.33 |
| | 0.88 | $105\mu\text{g}/\text{L}$ | 0.76 | 0.89 | 5.98 | 0.27 |
| 尿L-FARP | 0.79 | $12.5\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{Cr}$ | 52 | 81 | 2.31 | 0.48 |
| 血清肌酐 | 0.80 ^a | $170\mu\text{mol}/\text{L}$ | 0.79 | 0.89 | 3.53 | 0.35 |
| 血清尿素/血清肌酐比值 | 0.72 ^a | 85 | 0.64 | 0.88 | 1.82 | 0.57 |

^a: $P<0.05\text{ vs. NGAL}$; ^b:ROC-AUC、受者工作特征曲线下面积。

3 讨 论

在临床实践中,肾前性 AKI 常与肾小管坏死共存^[2]。虽然按 RIFLE 标准可诊断 AKI,但未提供鉴别 AKI 病因的线索。传统上,要判定 AKI 患者是否是肾前性原因,两个主要项目必须检查,即 FENa 和容量反应。但 FENa 存在局限性,特别是对于脓毒症相关 AKI、肝衰竭和充血性心力衰竭 AKI、慢性肾病和利尿剂的使用等。虽然 FENa 在尿指标如尿密度、尿渗透压及血清尿素/血清肌酐比率中是最常用、最广泛采用的指标^[10]。且本研究结果也证实 FENa 水平不能区分肾性和肾前性 AKI。容量反应、肾前性 AKI 可通过液体补充迅速得到改善,因此可将患者分类为肾前性 AKI,但仅以对液体的反应来判断其可逆性,需要一定时间,具有回顾性诊断的弱点。加之液体补充可危及无容量反应的患者,因液体过量可使病情加重,甚至死亡^[10]。例如,在目前生活水平提高的情况下,血浆肌酐的肾前性升高最常见于心血管功能异常,以致于容量负荷,所以开发一个能直接帮助医生判断血浆肌酐升高的原因的试验是很有价值的^[7]。

本研究证实,尿 NGAL 在就诊时就能将确诊为 AKI 的患者鉴别为肾性和肾前性 AKI。ROC 曲线临界值分析表明,尿 NGAL $>125 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}$ 提示肾性 AKI, $<125 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}$ 则提示肾前性 AKI,且对其预后也有价值。这与以绝对浓度 $105 \mu\text{g}/\text{L}$ 为临界值的诊断能力相似。之所以给出两种 NGAL 定量方法的临界值是因为各有其优缺点^[11],如绝对值适合于做诊断而用肌酐标化值适宜预测其结局。这是目前最先将确诊为 AKI 的患者系统地分成肾性、肾前性和肾后性 AKI 的观察研究之一。为确保高质量的数据,研究人员都严格在不知其标志物检查结果的情况下作出分类判断,将不可分类患者排除分析。根据 ROC-AUC(0.90) 的比较,NGAL 对肾性和肾前性 AKI 有良好区别效能,明显优于血清肌酐、血清尿素/血清肌酐比率、FENa 和尿素排泄分数等常规标志物。最近 Nikolac 等^[9]1 635 例的多中心前瞻性研究也观察到,在肾性 AKI 患者尿 NGAL 水平较肾前性 AKI 和无 AKI 患者明显升高。尿 NGAL 是区别肾性 AKI 和肾前性 AKI 最好的标志物,其标志物水平也能预测有或无血清肌酐升高患者的组合结局(死亡或需透析)。这些作者也进一步证实^[12]尿 NGAL 可鉴别肾性和肾前性氮质血症,稳定的 CKD 和肾功能正常患者,其 ROC-AUC 为 0.94,当临界值 $130 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}$ 时,敏感性和特异性分别为 0.93 和 0.98。Singer 等^[13]报道,用尿 NGAL 鉴别肾性和肾前性 AKI 也有良好的效能,ROC-AUC 为 0.89,当临界值为 $128 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}$,其敏感性和特异性分别为 0.72 和 0.87。Siew 等^[14]观察到标志物的联合(NGAL 和 L-FARP)与单用其诊断效能无明显差异,二者 ROC-AUC 均为 0.69。这些与本研究结果基本一致。

要注意的是,就诊血清肌酐水平及其与基线肌酐之比率都能有效地鉴别肾性和肾前性 AKI,因血清肌酐水平是二者判断标准的主要决定因素,就诊时大多数患者(本组 65.2%)血清肌酐已达峰值。这就意味着,血清肌酐动力学不知时或血清肌酐处于中等水平($80 \sim 106 \mu\text{mol}/\text{L}$)时,尿标志物是最有用的。

新的肾小管生物标志物包括(但不限于)NGAL、肾损伤分子-1、L-FARP 和白细胞介素-18^[6],这些分子都产生于肾,对其损伤起反应,且能在血浆和尿中检出,但是与常规标志物,如血清肌酐、血尿素氮和血清胱抑素 C 不一样,这些新标志物不反映肾功能,仅表示肾细胞结构损伤。因此,一旦有损伤,这些标

志物就能迅速地被检出,且其水平的增加与肾损伤相关,与肾功能下降无关。相反,单纯的 eGFR 降低,正如肾前性 AKI,并不导致这些标志物的上调。特别是 NGAL 是最有前途的标志物之一^[10]。它的测量不受之前存在肾病、系统或尿道感染影响。适用于有不同病因、其肾损伤时间也不知道的 AKI 人群。因此在用肌酐确诊为 AKI 的患者里,这一标志物的尿中检出能有效地鉴别肾性和肾前性 AKI。当然排除不可分类 AKI 患者是必须的,主要是因其在入组后又接触肾毒素(如造影剂),从而避免其对本研究鉴别诊断试验的干扰。

肾性和肾前性 AKI 的诊断主要是基于当时可得到的临床信息、AKI 病因、肌酐动力学和对治疗的反应,而不是基于活检(仅 5 例有肾活检结果),尽管活检是检出肾损伤的金标准。但根据本研究严格的肾前性和肾性 AKI 判断标准弥补了这一缺点,这与在整个大组中 NGAL 预测 AKI 的严重程度及其时间过程的能力十分平行就可说明这一问题。例如,尿 NGAL 诊断 AKI 的能力就比其他标志物好。同样在整个大组里尿 NGAL 与 AKI 的严重程度和持续时间的相关性也较其他标志物好。

总之,本研究还是清楚地表明,就确诊为 AKI 患者中,尿 NGAL 鉴别肾前性和肾性 AKI 的应用价值仍超过其他传统方法。可取的是,所纳入研究的患者不限于急诊科^[13]和重症监护病房(ICU)^[14],分布于医院各科^[15],且其病因类型广泛,更适合临床实践。

参考文献

- [1] 马晓春,李旭.急性肾损伤定义诊断及其防治进展[J].中国实用内科杂志,2012,23(6):408-411.
- [2] Parikh CR, Coca SG. Acute kidney injury: defining prerenal azotemia in clinical practice and research [J]. Nat Rev Nephrol, 2010, 6(11): 641-642.
- [3] Nejat M, Pickering JW, Devarajan P, et al. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury[J]. Kidney Int, 2012, 81(12): 1254-1262.
- [4] Macedo E, Mehta RL. Prerenal failure: from old concepts to new paradigms[J]. Curr Opin Crit Care, 2009, 15(6): 467-473.
- [5] Lameire NH, Vanholder RC, Van Biesen WA. How to use biomarkers efficiently in acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2011, 79(10): 1047-1050.
- [6] Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(3): 665-673.
- [7] 罗群,周芳芳,兰凯,等.尿肾损伤分子 1、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白和白细胞介素 18 联合检测在造影剂肾损伤早期诊断中的作用[J].中华肾脏病杂志,2011, 27(1): 57-58.
- [8] Van Biesen W, Van Massenhove J, Lameire N, et al. Does urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin really solve the issue of discriminating prerenal from intrinsic acute kidney injury? [J]. Kidney Int, 2012, 81(3): 321-322.
- [9] Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron(下转第 1740 页)

目前,越来越多的研究发现,心境障碍乃至抑郁症均可对男性生殖健康带来不利影响^[14]。同时,有报道提示不孕不育夫妇处于高度的焦虑和应激状态^[15],更加不利于病情的治疗,甚至进入到应激-生殖功能损伤-不育-应激的恶性循环中。因此,对慢性应激与生殖功能关系的研究也同样可以指导临床中不育症的治疗。

综上所述,慢性应激在引发心境障碍、乃至抑郁症的同时,也会对雄性生殖系统产生不良影响。慢性社会挫败应激模型为研究慢性应激对中枢和外周靶器官的影响提供了可靠的模型构建方法,为进一步深入研究慢性应激对生殖系统损伤的机制提供了有利支持。下一步将对应激引发雄性生殖功能损伤的机制进行研究,寻找相应的药物治疗靶点和干预措施。

参考文献

- [1] 李宏军. 加强对男性不育的认识及诊治规范化[J]. 中华泌尿外科杂志, 2013, 34(6): 406-409.
- [2] Nordkap L, Joensen UN, Blomberg M, et al. Regional differences and temporal trends in male reproductive health disorders; Semen quality may be a sensitive marker of environmental exposures [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 355(2): 221-230.
- [3] Li YF, Lin H, Ma MF, et al. Semen quality of 1 346 healthy men, results from the Chongqing area of southwest China[J]. *Human Reproduction*, 2009, 24(2): 459-469.
- [4] Li Y, Li YF, Zhou N, et al. Socio-psycho-behavioural factors associated with male semen quality in China; results from 1 346 healthy men in Chongqing[J]. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2013, 39(2): 102-110.
- [5] Wang XD, Su YA, Wagner KV, et al. Nectin-3 links CRHR1 signaling to stress-induced memory deficits and spine loss[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(6): 706-715.
- [6] Golden SA, Covington HE, Berton D, et al. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice[J]. *Nat Protoc*, 2011, 6(8): 1183-1191.
- [7] Parhizkar S, Yusoff MJ, Dollah MA. Effect of phaleria macrocarpa on sperm characteristics in adult rats[J]. *Adv Pharm Bull*, 2013, 3(2): 345-352.
- [8] Berton O, Colleen A. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress[J]. *Science*, 2006, 311(5762): 864-868.
- [9] Vaishnav K, Eric J, Nestler I. The molecular neurobiology of depression[J]. *Nat Rev*, 2008, 455(7215): 894-902.
- [10] Xu D, Gao J, Gilliland M, et al. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(2): 484-496.
- [11] Hamilton LD, Meston CM. Chronic stress and sexual function in women[J]. *J Sex Med*, 2013, 10(10): 2443-2454.
- [12] Hardy MP, Gao HB, Dong Q, et al. Stress hormone and male reproductive function[J]. *Cell Tissue Res*, 2005, 322(1): 147-153.
- [13] Józaków P, Medraś M. Psychological stress and the function of male gonads[J]. *Endokrynol Pol*, 2012, 63(1): 44-49.
- [14] Kocetak P, Chudek J, Naworska B, et al. Psychological disturbances and quality of life in obese and infertile women and men[J]. *Int J Endocrinol*, 2012: 236217.
- [15] Gürhan N, Akyüz A, Atıcı D, et al. Association of depression and anxiety with oocyte and sperm numbers and pregnancy outcomes during in vitro fertilization treatment [J]. *Psychol Rep*, 2009, 104(3): 796-806.

(收稿日期: 2014-09-08 修回日期: 2015-02-13)

(上接第 1737 页)

- damage: a multicenter prospective cohort study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(3): 246-255.
- [10] Doi K, Katagiri D, Negishi K, et al. Mild elevation of urinary biomarkers in prerenal acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(10): 1114-1117.
 - [11] Ralib AM, Pickering JW, Shaw GM, et al. Test characteristics of urinary biomarkers depend on quantitation method in acute kidney injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(2): 322-333.
 - [12] Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury [J]. *Ann Intern Med*,

2008, 148(11): 819-810.

- [13] Singer E, Elger A, Elitok S, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes [J]. *Kidney Int*, 2011, 80(4): 405-414.
- [14] Siew ED, Ware LB, Bian A, et al. Distinct injury markers for the early detection and prognosis of incident acute kidney injury in critically ill adults with preserved kidney function[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(5): 786-794.
- [15] 赵元明. 血清和尿液 NGAL 在急、慢性肾损伤中的变化及临床价值[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(3): 484-486.

(收稿日期: 2014-10-28 修回日期: 2015-02-11)