



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105004864 B

(45)授权公告日 2017. 11. 03

(21)申请号 201510401130.0

(22)申请日 2010.09.17

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105004864 A

(43)申请公布日 2015.10.28

(30)优先权数据

61/244,000 2009.09.18 US

61/243,995 2009.09.18 US

61/254,636 2009.10.23 US

(62)分案原申请数据

201080043037.2 2010.09.17

(73)专利权人 阿斯图特医药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 J·安德贝里 J·格雷

P·麦克弗森 K·中村

J·P·坎普夫

(74)专利代理机构 北京市铸成律师事务所

11313

代理人 孟锐

(51)Int. Cl.

G01N 33/68(2006.01)

(56)对比文件

CN 101490273 A, 2009.07.22,

EP 1905846 A2, 2008.04.02,

EP 1905846 A2, 2008.04.02,

WO 0142438 A2, 2001.06.14,

CN 1495258 A, 2004.05.12,

CN 1174572 A, 1998.02.25,

CN 1972703 A, 2007.05.30,

CN 101490273 A, 2009.07.22,

Karel Matousovic et al. IgA-containing immune complexes in the urine of IgA nephropathy patients.《Nephrology Dialysis Transplantation》.2006,第21卷(第9期),2478-2484.

J.M. Catania et al. Role of Matrix Metalloproteinase in renal pathophysiology.《American Journal of Physiology》.2007,第292卷(第3期),

Youhua Liu et al. Endogenous hepatocyte growth factor ameliorates chronic renal injury by activating matrix degradation pathways.《Kidney International》.2000,第58卷(第5期),

审查员 李进进

权利要求书4页 说明书79页

(54)发明名称

用于肾损伤和肾衰竭的诊断及预后方法和组合物

(57)摘要

本发明涉及对罹患或疑患有肾损伤的受试者进行监测、诊断、预后和确定治疗方案的方法和组合物。具体地说,本发明涉及采用检测一种或多种生物标记物的测定方法,所述一种或多种生物标记物选自在肾损伤中作为诊断和预后测定生物标记物的免疫球蛋白A、金属蛋白酶抑制剂4以及血栓调节蛋白。

1. 用于进行一种或多种测定的试剂在制备用于评价受试者肾状态的诊断剂中的应用，其中所述测定被设定成检测取自受试者的体液样本的生物标记物，从而提供测定结果，所述生物标记物是金属蛋白酶抑制剂4或所述生物标记物是金属蛋白酶抑制剂4和选自以下的一种或多种生物标记物：免疫球蛋白A或血栓调节蛋白；以及

所述测定结果被与所述受试者的所述肾状态相关联，

其中所述相关联包括确定受试者在获取体液样本48小时内急性肾损伤的可能性；以及其中所述体液样本是尿液样本。

2. 根据权利要求1所述的应用，其中所述受试者未处于急性肾衰竭。

3. 根据权利要求1所述的应用，其中所述受试者在获取体液样本前未经历血清肌酐超出所确定基线值的1.5倍或更高的增加。

4. 根据权利要求1所述的应用，其中所述受试者在获取体液样本前的12小时期间具有至少0.5ml/kg/hr的尿量。

5. 根据权利要求1所述的应用，其中所述受试者在获取体液样本前未经历血清肌酐超出所确定基线值0.3mg/dL或更高的增加。

6. 根据权利要求1所述的应用，其中所述受试者 (i) 在获取体液样本前未经历血清肌酐超出所确定基线值的1.5倍或更高的增加，(ii) 在获取体液样本前的12小时期间具有至少0.5ml/kg/hr的尿量，以及 (iii) 在获取体液样本前未经历血清肌酐超出所确定基线值0.3mg/dL或更高的增加。

7. 根据权利要求1所述的应用，其中所述受试者处于RIFLE阶段0或R。

8. 根据权利要求7所述的应用，其中所述相关联包括确定受试者在48小时内达到RIFLE阶段I或F的可能性。

9. 根据权利要求7所述的应用，其中所述相关联包括确定受试者在48小时内达到RIFLE阶段F的可能性。

10. 根据权利要求8所述的应用，其中所述相关联包括确定受试者在24小时内达到RIFLE阶段I或F的可能性。

11. 根据权利要求9所述的应用，其中所述相关联包括确定受试者在24小时内达到RIFLE阶段F的可能性。

12. 根据权利要求1所述的应用，其中所述测定结果包括金属蛋白酶抑制剂4在尿中的测定浓度，或所述测定结果包括金属蛋白酶抑制剂4在尿中的测定浓度和以下中的一种或多种：

免疫球蛋白A在尿中的测定浓度，以及

血栓调节蛋白在尿中的测定浓度，

且所述相关联包括将每一测定浓度与对应阈值浓度相比较；且

对于阳向标记物，当所述测定浓度高于所述阈值时，确定相对于受试者当前RIFLE阶段，所述受试者朝恶化RIFLE阶段发展的可能性增加，或者当所述测定浓度低于所述阈值时，确定相对于受试者当前RIFLE阶段，所述受试者朝恶化RIFLE阶段发展的可能性减小，或者

对于阴向标记物，当所述测定浓度高于所述阈值时，确定相对于受试者当前RIFLE阶段，所述受试者朝恶化RIFLE阶段发展的可能性减小，或者当所述测定浓度低于所述阈值

时,确定相对于受试者当前RIFLE阶段,所述受试者朝恶化RIFLE阶段发展的可能性增加。

13. 根据权利要求1所述的应用,其中所述测定结果包括金属蛋白酶抑制剂4在尿中的测定浓度,或所述测定结果包括金属蛋白酶抑制剂4在尿中的测定浓度和以下中的一种或多种:

免疫球蛋白A在尿中的测定浓度以及

血栓调节蛋白在尿中的测定浓度,

且所述相关联包括将每一测定浓度与对应阈值浓度相比较;且

对于阳向标记物,当所述测定浓度高于所述阈值时,确定受试者朝需肾替代疗法发展的可能性增加,或者当所述测定浓度低于所述阈值时,确定朝需肾替代疗法发展的可能性减小,或者

对于阴向标记物,当所述测定浓度高于所述阈值时,确定受试者朝需肾替代疗法发展的可能性减小,或者当所述测定浓度低于所述阈值时,确定朝需肾替代疗法发展的可能性增加。

14. 根据权利要求2所述的应用,其中所述测定结果包括金属蛋白酶抑制剂4在尿中的测定浓度,或所述测定结果包括金属蛋白酶抑制剂4在尿中的测定浓度和以下中的一种或多种:

免疫球蛋白A在尿中的测定浓度,以及

血栓调节蛋白在尿中的测定浓度,

且所述相关联包括将每一测定浓度与对应阈值浓度相比较;且

对于阳向标记物,当所述测定浓度高于所述阈值时,确定朝急性肾衰竭发展的可能性增加,或者当所述测定浓度低于所述阈值时,确定朝急性肾衰竭发展的可能性减小,或者

对于阴向标记物,当所述测定浓度高于所述阈值时,确定朝急性肾衰竭发展的可能性减小,或者当所述测定浓度低于所述阈值时,确定朝急性肾衰竭发展的可能性增加。

15. 根据权利要求7所述的应用,其中所述测定结果包括金属蛋白酶抑制剂4在尿中的测定浓度,或所述测定结果包括金属蛋白酶抑制剂4在尿中的测定浓度和以下中的一种或多种:

免疫球蛋白A在尿中的测定浓度,以及

血栓调节蛋白在尿中的测定浓度,

且所述相关联包括将每一测定浓度与对应阈值浓度相比较;且

对于阳向标记物,当所述测定浓度高于所述阈值时,确定所述受试者朝RIFLE阶段R、I或F发展的可能性增加,或者当所述测定浓度低于所述阈值时,确定所述受试者朝RIFLE阶段R、I或F发展的可能性减小,或者

对于阴向标记物,当所述测定浓度高于所述阈值时,确定所述受试者朝RIFLE阶段R、I或F发展的可能性减小,或者当所述测定浓度低于所述阈值时,确定所述受试者朝RIFLE阶段R、I或F发展的可能性增加。

16. 根据权利要求7所述的应用,其中所述测定结果包括金属蛋白酶抑制剂4在尿中的测定浓度,或所述测定结果包括金属蛋白酶抑制剂4在尿中的测定浓度和以下中的一种或多种:

免疫球蛋白A在尿中的测定浓度,以及

血栓调节蛋白在尿中的测定浓度，

且所述相关联包括将每一测定浓度与对应阈值浓度相比较；且

对于阳向标记物，当所述测定浓度高于所述阈值时，确定所述受试者朝RIFLE阶段I或F发展的可能性增加，或者当所述测定浓度低于所述阈值时，确定所述受试者朝RIFLE阶段I或F发展的可能性减小，或者

对于阴向标记物，当所述测定浓度高于所述阈值时，确定所述受试者朝RIFLE阶段I或F发展的可能性减小，或者当所述测定浓度低于所述阈值时，确定所述受试者朝RIFLE阶段I或F发展的可能性增加。

17. 根据权利要求7所述的应用，其中所述测定结果包括金属蛋白酶抑制剂4在尿中的测定浓度，或所述测定结果包括金属蛋白酶抑制剂4在尿中的测定浓度和以下中的一种或多种：

免疫球蛋白A在尿中的测定浓度，以及

血栓调节蛋白在尿中的测定浓度，

且所述相关联包括将每一测定浓度与对应阈值浓度相比较；且

对于阳向标记物，当所述测定浓度高于所述阈值时，确定受试者朝RIFLE阶段F发展的可能性增加，或者当所述测定浓度低于所述阈值时，确定受试者朝RIFLE阶段I或F发展的可能性减小，或者

对于阴向标记物，当所述测定浓度高于所述阈值时，确定受试者朝RIFLE阶段F发展的可能性减小，或者当所述测定浓度低于所述阈值时，确定受试者朝RIFLE阶段I或F发展的可能性增加。

18. 根据权利要求7所述的应用，其中所述测定结果包括金属蛋白酶抑制剂4在尿中的测定浓度，或所述测定结果包括金属蛋白酶抑制剂4在尿中的测定浓度和以下中的一种或多种：

免疫球蛋白A在尿中的测定浓度，以及

血栓调节蛋白在尿中的测定浓度，

且所述相关联包括将每一测定浓度与对应阈值浓度相比较；且

对于阳向标记物，当所述测定浓度高于所述阈值时，确定所述受试者朝RIFLE阶段F发展的可能性增加，或者当所述测定浓度低于所述阈值时，确定所述受试者朝RIFLE阶段F发展的可能性减小，或者

对于阴向标记物，当所述测定浓度高于所述阈值时，确定所述受试者朝RIFLE阶段F发展的可能性减小，或者当所述测定浓度低于所述阈值时，确定所述受试者朝RIFLE阶段F发展的可能性增加。

19. 根据权利要求1所述的应用，其中根据所述受试者预先存在的肾前性、肾性或肾后性ARF的一种或多种已知危险因素选择受试者以进行肾状态评价。

20. 根据权利要求1所述的应用，其中根据以下情况中的一种或多种的现有诊断：充血性心力衰竭、子痫前期、子痫、糖尿病、高血压、冠状动脉疾病、蛋白尿、肾功能不全、肾小球过滤低于正常范围、肝硬化、血清肌酐高于正常范围、败血症、肾功能损伤、肾功能衰弱或ARF；或根据正在经历或经历过大血管手术、冠状动脉搭桥或其它心脏手术；或根据接触NSAID、环孢菌素、他克莫司、氨基糖甙类、膦甲酸、乙二醇、血红蛋白、肌红蛋白、异环磷酰

胺、重金属、甲氨蝶呤、不透射线的造影剂或链脲佐菌素,来选择受试者以进行肾状态评价。

用于肾损伤和肾衰竭的诊断及预后方法和组合物

[0001] 本申请是国际申请号为PCT/US2010/049234,申请人为“阿斯图特医药公司”,发明名称为“用于肾损伤和肾衰竭的诊断及预后方法和组合物”的PCT申请进入中国国家阶段后申请号为201080043037.2的中国国家阶段申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明要求2009年9月18日提交的美国临时专利申请61/243,995、2009年9月18日提交的61/244,000、以及2009年10月23日提交的61/254,636的优先权,上述每个申请据此全文并入,包括所有表格、附图及权利要求。

背景技术

[0003] 本发明的技术背景的以下论述仅用于帮助读者理解本发明且并非认同描述或构成本发明的现有技术。

[0004] 肾脏负责从体内排泄水和溶解物。它的功能包括维持酸碱平衡、调节电解质浓度、控制血容量和调节血压。因此,肾脏功能因损伤和/或疾病的丧失导致大量的发病及死亡率。肾损伤的详细论述提供在Harrison's Principles of Internal Medicine,第17版,McGraw Hill,New York,第1741-1830页中,该文献全文以引用的方式并入。肾病和/或肾损伤可为急性的或慢性的。急性和慢性肾病描述如下(来自Current Medical Diagnosis& Treatment 2008,第47版,McGraw Hill,New York,第785-815页,该文献全文以引用的方式并入):“急性肾衰竭是肾功能在几小时至几天内恶化,导致含氮废物(如尿素氮)和肌酐滞留在血液中。这些物质的滞留被称为氮质血症。慢性肾衰竭(慢性肾病)因肾功能在几个月至几年内的异常丧失引起。

[0005] 急性肾衰竭(ARF,也称为急性肾损伤,或AKI)是肾小球过滤急剧(一般在约48小时至1周内检测出)降低。该过滤能力的丧失导致由肾脏正常排泄的含氮(尿素和肌酐)和不含氮废物的滞留、尿量减少,或两者兼而有之。据报道,ARF的恶化导致约5%需入院治疗,4-15%需进行心肺旁路手术,多达30%需进行重症监护治疗。ARF按起因可分为肾前性、肾性或肾后性ARF。肾性疾病可进一步分为肾小球、肾小管、间质和血管异常。ARF的主要原因描述于下表,该表改自Merck Manual,第17版,第222章,其全文以引用的方式并入。

[0006]

类型	危险因素
肾前性	
ECF 容量不足	过度利尿、出血、GI 损失、血管内液体流失到血管外间隙中(因腹水、腹膜炎、胰腺炎或烧伤)、皮肤和粘膜损失、肾耗盐和耗水状态
心输出量低	心肌病、MI、心包填塞、肺栓塞、肺动脉高压、正压机机械通气
全身血管阻力低	败血性休克、肝功能衰竭、降压药
肾血管阻力增大	NSAID、环孢菌素、他克莫司(tacrolimus)、高钙血症、过敏反应、麻醉剂、肾动脉阻塞、肾静脉血栓形成、败血症、肝肾综合症
出球小动脉张力减小 (由肾小球经毛细血管的压力降低导致 GFR 降低,尤其是患有双侧肾动脉狭窄的患者)	ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂
肾性	

[0007]

急性肾小管损伤	缺血(长期或严重的肾前性状态): 手术、出血、动脉或静脉梗阻、毒素: NSAID、环孢菌素、他克莫司、氨基糖苷、膦甲酸、乙二醇、血红蛋白、肌红蛋白、异环磷酰胺、重金属、甲氨蝶呤、不透射线的造影剂、链脲佐菌素
急性肾小球肾炎	与 ANCA 相关的: 新月体性肾小球肾炎、结节性多动脉炎、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis); 抗-GBM 肾小球肾炎: 古德帕斯特综合征(Goodpasture's syndrome); 免疫复合物: 狼疮性肾小球肾炎、感染后肾小球肾炎、冷球蛋白血症性肾小球肾炎
急性小管间质性肾炎	药物反应(例如, β -内酰胺、NSAID、磺胺类药物、环丙沙星(ciprofloxacin)、噻嗪类利尿剂、呋塞米(furosemide)、苯妥英(phenytoin)、别嘌呤醇(allopurinol)、肾盂肾炎、乳头坏死
急性血管性肾病	血管炎、恶性高血压、血栓性微血管病、硬皮病、动脉粥样硬化栓塞
浸润性疾病	淋巴瘤、结节病、白血病
肾后性	
肾小管沉积	尿酸(肿瘤溶解)、磺胺类药物、氨苯蝶啶、阿昔洛韦(acyclovir)、茚地那韦(indinavir)、甲氨蝶呤、乙二醇摄入、骨髓瘤蛋白、肌红蛋白
输尿管梗阻	本体性: 结石、凝血、脱落的肾组织、真菌球、水肿、恶性肿瘤、先天性缺陷; 外部性: 恶性肿瘤、腹膜后纤维化、手术期间的输尿管创伤或高撞击损伤
膀胱梗阻	机械性: 良性前列腺增生、前列腺癌、膀胱癌、尿道狭窄、包茎、嵌顿包茎、尿道瓣膜、梗阻性留置导尿管;
[0008]	神经性: 抗胆碱药物、上或下运动神经元病变

[0009] 在缺血性ARF的情况下,病程可分成四个阶段。在持续几小时至几天的起始阶段期间,肾脏灌注降低正发展为损伤。肾小球超滤减少,滤液流量因肾小管内的碎片而减少,并且滤液通过受损的上皮发生回漏。此阶段期间,肾损伤可通过肾脏再灌注而得到介导。起始阶段之后是扩展阶段,该阶段的特征是持续的缺血性损伤和炎症,并且可能涉及内皮损伤和血管充血。在持续1至2周的维持阶段期间,肾细胞出现损伤,并且肾小球过滤和尿排出量达到最小。随后可以是恢复阶段,其中肾上皮细胞得以被修复,GFR逐渐复原。尽管如此,但患有ARF的受试者的存活率可能还是低至约60%。

[0010] 因放射性造影剂(也称为造影介质)及其它肾脏毒素(如环孢霉素)、抗生素(包括氨基糖苷类)和抗癌药(如顺铂)引起的急性肾损伤在几天至大概一周的时间段内显现出来。造影诱发的肾病(CIN,其是由放射性造影剂引起的AKI)被认为是由肾内血管收缩(导致缺血性损伤)且因产生对肾小管上皮细胞具有直接毒性的活性氧物种而引起的。CIN传统上表现为血尿素氮和血清肌酐的急性(24-48h内发作)但可逆(峰值3-5天,1周内消除)的升高。

[0011] 通常报导的用于确定和检测AKI的标准是血清肌酐的急剧(一般在约2-7天内或在住院期间内)升高。虽然使用血清肌酐的升高来确定和检测AKI已得到良好的确定,但血清肌酐升高的幅度和确定AKI的测量时间在出版物之间却有很大的差异。传统上,相对大的血清肌酐增长(如100%、200%、至少100%的增长到2mg/dL以上的值及其它定义)用于确定AKI。然而,目前的趋势是使用较小的血清肌酐升高来确定AKI。血清肌酐升高、AKI与相关的健康危险之间的关系的综述见于Praught和Shlipak,Curr Opin Nephrol Hypertens 14:265-270,2005和Chertow等,J Am Soc Nephrol 16:3365-3370,2005中,上述文献与其中所列的参考文献全文以引用的方式并入。如这些出版物中所述,现在已知急性恶化的肾功能(AKI)和增加的死亡危险及其它不利的结果与血清肌酐的极小增长有关。这些增长可确定为相对(百分比)值或标称值(nominal value)。已报道,血清肌酐较损伤前的数值相对增长低至20%就表明了急性恶化的肾功能(AKI)和增大的健康危险,但更常见报道的确定AKI和增大的健康危险的值是至少25%的相对增长。已报道,低至0.3mg/dL、0.2mg/dL或甚至0.1mg/dL的标称增长表明有恶化的肾功能和增大的死亡危险。已经用血清肌酐升至这些阈值的不同时间段来确定AKI,例如2天、3天、7天或定义为患者住院或入住重症监护病房时间的变化时间段。这些研究表明,对于恶化的肾功能或AKI,没有特定的血清肌酐升高阈值(或升高所用的时间段),而是危险性随血清肌酐升高幅度的增加而连续增大。

[0012] 一项研究(Lassnigg等,J Am Soc Nephrol 15:1597-1605,2004,其全文以引用的方式并入)对血清肌酐的增加和减少进行了研究。心脏手术后具有-0.1至-0.3mg/dL的血清肌酐轻微下降的患者死亡率最低。血清肌酐下降较大(超过或等于-0.4mg/dL)或血清肌酐有任何增长的患者死亡率较高。这些研究结果使作者得出结论,即使肾功能的非常微小的变化(如手术48小时内通过小的肌酐变化所检测到的)也严重影响患者的结果。为了对用于在临床试验和临床实践中利用血清肌酐来确定AKI的统一分类系统达成共识,Bellomo等(Crit Care.8(4):R204-12,2004,全文以引用的方式并入)提出了用于将AKI患者分级的以下分类:

[0013] “危险”:血清肌酐较基线增长1.5倍,或6小时尿量<0.5ml/kg体重/hr;

[0014] “损伤”:血清肌酐较基线增长2.0倍,或12小时尿量<0.5ml/kg/hr;

[0015] “衰竭”：血清肌酐较基线增长3.0倍，或肌酐 $>355\mu\text{mol/l}$ (升高 >44)，或24小时排尿量低于 0.3ml/kg/hr ，或至少12小时无尿；

[0016] 并包括两个临床结果：

[0017] “丧失”：对肾替代疗法的持续需求超过四周。

[0018] “ESRD”：晚期肾病一对透析的需求超过3个月。

[0019] 将这些标准称作RIFLE标准，这些标准提供了适用于对肾状态进行分类的临床工具。如Kellum, Crit. Care Med. 36: S141-45, 2008和Ricci等, Kidney Int. 73, 538-546, 2008中所述 (上述每个文献全文以引用的方式并入)，RIFLE标准提供了已在许多研究中得到确认的AKI的统一定义。

[0020] 最近, Mehta等, Crit. Care 11: R31 (doi:10.1186.cc5713), 2007 (此文献全文以引用的方式并入) 提出了用于将AKI患者分级的以下类似分类，其修改自RIFLE：

[0021] “阶段I”：血清肌酐增长超过或等于 0.3mg/dL ($\geq 26.4\mu\text{mol/L}$)，或增至超过或等于基线的150% (1.5倍)，或超过6小时的排尿量少于 0.5mL/kg 每小时；

[0022] “阶段II”：血清肌酐增至超过基线的200% (>2 倍)，或超过12小时的排尿量少于 0.5mL/kg 每小时；

[0023] “阶段III”：血清肌酐增至超过基线的300% (>3 倍)，或血清肌酐 $\geq 354\mu\text{mol/L}$ ，伴有至少 $44\mu\text{mol/L}$ 的急性增长，或24小时的排尿量少于 0.3mL/kg 每小时，或12小时无尿。

[0024] CIN协调工作组 (McCollough等, Rev Cardiovasc Med. 2006; 7 (4): 177-197, 该文献全文以引用的方式并入) 用25%的血清肌酐升高来确定造影剂诱发的肾病 (一种类型的AKI)。虽然各组提出的用血清肌酐检测AKI的标准略有不同，但达成共识的是，血清肌酐的小的变化 (如 0.3mg/dL 或25%) 足以检测AKI (恶化的肾功能)，并且血清肌酐变化幅度是AKI严重程度和死亡危险性的指标。

[0025] 虽然在若干天内连续测量血清肌酐被接受为检测和诊断AKI的方法，并且被认为是用于评价AKI患者的最重要的工具之一，但一般认为血清肌酐在诊断、评估和监测AKI患者时有一些局限性。根据所用定义的情况，血清肌酐升至被视为AKI诊断值 (例如， 0.3mg/dL 或25%的升高) 的时间段可为48小时或更长。由于AKI中的细胞损伤可在数小时内发生，则在48小时或更长时间点所检测到的血清肌酐升高可能是损伤的晚期指标，因此依赖血清肌酐可能延误AKI的诊断。此外，当肾功能快速变化时，血清肌酐并非准确的肾脏状态及AKI最严重阶段期间的治疗需求的良好指标。一些AKI患者会完全恢复，一些将需要透析 (短期或长期)，而一些则会有其它不利的结果，包括死亡、严重的不利心脏事件和慢性肾病。因为血清肌酐是过滤速度的指标，所以它并不区分AKI的起因 (肾前性、肾性、肾后性梗阻、粥样栓塞性等) 或肾性疾病中损伤的类别或位置 (例如，起源于肾小管、肾小球或间质)。排尿量受到类似的限制，了解这些对管理和治疗AKI患者而言是至关重要的。

[0026] 这些限制强调了需要更好的方法来检测和评估AKI，特别是在早期和亚临床阶段，但在后期可能出现肾脏的痊愈和恢复阶段也包括在内。此外，需要更好地识别危险的AKI患者。

发明内容

[0027] 本发明的目的是提供评价受试者的肾功能的方法和组合物。如本文中所述，对选

自以下的一种或多种生物标记物的测量可用于对罹患肾功能损伤、肾功能衰弱和/或急性肾衰竭(也称急性肾损伤)或有罹患上述疾病危险的受试者进行诊断、预后、危险分级、分期、监测以及确定进一步诊断和治疗方案:免疫球蛋白A、金属蛋白酶抑制剂4、以及血栓调节蛋白(本文中每种称为“肾损伤标记物”)。

[0028] 本发明的该等肾损伤标记物可单独使用,或以包含多种肾损伤标记物的组合形式使用,用于危险分级(即,识别日后有罹患肾功能损伤危险、日后发展为肾功能衰弱、日后发展为ARF、日后肾功能改善等的受试者);用于诊断现有的疾病(即,识别罹患肾功能损伤、已发展为肾功能衰弱、已发展为ARF等的受试者);用于监测肾功能的恶化或改善;以及用于预测日后的医疗结果,如肾功能的改善或恶化、死亡危险的降低或提高、受试者需进行肾替代疗法(即,血液透析、腹膜透析、血液过滤和/或肾移植)的危险性的降低或提高、受试者肾功能损伤痊愈的危险性的降低或提高、受试者ARF痊愈的危险性的降低或提高、受试者发展为晚期肾病的危险性的降低或提高、受试者发展为慢性肾衰竭的危险性的降低或提高、受试者移植肾发生排斥反应的危险性的降低或提高等。

[0029] 在第一方面,本发明涉及评价受试者肾状态的方法。这些方法包括执行一种测定法,该测定法被设定为检测取自受试者的体液样本中选自免疫球蛋白A、金属蛋白酶抑制剂4、以及血栓调节蛋白的一种或多种生物标记物。然后将测定结果与受试者的肾状态相关联,所述测定结果例如为选自以下的一种或多种生物标记物的测定浓度:免疫球蛋白A、金属蛋白酶抑制剂4、以及血栓调节蛋白。这种与肾状态相关联可包括将测定结果与本文中所述的受试者的危险分级、诊断、预后、分期、分类和监测中的一种或多种相关联。因此,本发明利用一种或多种本发明的肾损伤标记物来评价肾损伤。

[0030] 在某些实施方案中,评价本文中所述肾状态的方法是对受试者进行危险分级的方法;即,确定受试者肾状态的一种或多种日后变化的可能性。在这些实施方案中,将测定结果与一种或多种上述的日后变化相关联。以下是优选的危险分级实施方案。

[0031] 在优选的危险分级实施方案中,这些方法包括确定受试者日后出现肾功能损伤的危险,并且将测定结果与出现这种日后肾功能损伤的可能性相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于“阳向”肾损伤标记物,相对于当测定浓度低于阈值时确定的日后罹患肾功能损伤的可能性来说,当测定浓度高于阈值时,确定受试者日后罹患肾功能损伤的可能性增大。对于“阴向”肾损伤标记物,相对于当测定浓度高于阈值时确定的日后罹患肾功能损伤的可能性来说,当测定浓度低于阈值时,确定受试者日后罹患肾功能损伤的可能性增大。

[0032] 在其它优选的危险分级实施方案中,这些方法包括确定受试者日后肾功能衰弱的危险,并且将测定结果与这种肾功能衰弱的可能性相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于“阳向”肾损伤标记物,相对于当测定浓度低于阈值时确定的日后罹患肾功能衰弱的可能性来说,当测定浓度高于阈值时,确定受试者日后罹患肾功能衰弱的可能性增大。对于“阴向”肾损伤标记物,相对于当测定浓度高于阈值时确定的日后罹患肾功能衰弱的可能性来说,当测定浓度低于阈值时,确定受试者日后罹患肾功能衰弱的可能性增大。

[0033] 又在其它优选的危险分级实施方案中,这些方法包括确定受试者日后肾功能改善的可能性,并且将测定结果与这种日后肾功能改善的可能性相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于“阳向”肾损伤标记物,相对于当测定浓度高于阈值时确定的日后

肾功能改善的可能性来说,当测定浓度低于阈值时,确定受试者日后肾功能改善的可能性增大。对于“阴向”肾损伤标记物,相对于当测定浓度低于阈值时确定的日后肾功能改善的可能性来说,当测定浓度高于阈值时,确定受试者日后肾功能改善的可能性增大。

[0034] 还在其它优选的危险分级实施方案中,这些方法包括确定受试者发展成ARF的危险性,并且将结果与这种发展成ARF的可能性相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于“阳向”肾损伤标记,相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性来说,当测定浓度高于阈值时,确定受试者发展成ARF的可能性增大。对于“阴向”肾损伤标记,相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性来说,当测定浓度低于阈值时,确定受试者发展成ARF的可能性增大。

[0035] 在其它优选的危险分级实施方案中,这些方法包括确定受试者结果的危险性,并且将测定结果与出现同受试者罹患的肾损伤相关的临床结果的可能性相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于“阳向”肾损伤标记,当测定浓度高于阈值时,确定受试者出现以下一种或多种情况的可能性增大:急性肾损伤、发展成AKI的恶化阶段、死亡、需进行肾替代疗法、需移除肾脏毒素、晚期肾病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、发展成慢性肾病等,这是相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性来说的。对于“阴向”肾损伤标记,当测定浓度低于阈值时,确定受试者出现以下一种或多种情况的可能性增大:急性肾损伤、发展成AKI的恶化阶段、死亡、需进行肾替代疗法、需移除肾脏毒素、晚期肾病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、发展成慢性肾病等,这是相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性来说的。

[0036] 在上述危险分级实施方案中,优选地,确定的可能性或危险性是指在从获取受试者体液样本之时起差不多180天内可能发生所关注的事件。在特别优选的实施方案中,确定的可能性或危险性涉及在较短的时间段内发生的所关注的事件,所述较短的时间段例如为18个月、120天、90天、60天、45天、30天、21天、14天、7天、5天、96小时、72小时、48小时、36小时、24小时、12小时或更短。自获取受试者体液样本起0小时的危险性相当于目前症状的诊断。

[0037] 在优选的危险分级实施方案中,根据受试者预先存在的肾前性、肾性或肾后性ARF的一种或多种已知的危险因素来选择进行危险分级的受试者。例如,正在经历或经历过重大血管手术、冠状动脉搭桥或其它心脏手术的受试者;具有预先存在的充血性心力衰竭、子痫前期、子痫、糖尿病、高血压、冠状动脉疾病、蛋白尿、肾功能不全、肾小球过滤低于正常范围、肝硬化、血清肌酐高于正常范围或败血症的受试者;或接触NSAID、环孢菌素、他克莫司、氨基糖甙类、膦甲酸、乙二醇、血红蛋白、肌红蛋白、异环磷酰胺、重金属、甲氨蝶呤、不透射线的造影剂或链脲佐菌素的受试者,这些都是优选根据本文中所述的方法监测危险性的受试者。这份清单并不意味着具有限制的意思。在这种情况下的“预先存在”意指在获取受试者体液样本时就存在所述的危险因素。在特别优选的实施方案中,根据肾功能损伤、肾功能衰弱或ARF的现有诊断来选择进行危险分级的受试者。

[0038] 在其它实施方案中,本文中所述评价肾状态的方法是诊断受试者肾损伤的方法;即,评估受试者是否已罹患肾功能损伤、肾功能衰弱或ARF。在这些实施方案中,将测定结果与是否出现肾状态变化相关联,所述测定结果例如为选自以下的一种或多种生物标记物的测定浓度:免疫球蛋白A、金属蛋白酶抑制剂4、以及血栓调节蛋白。以下是优选的诊断实施方案。

[0039] 在优选的诊断实施方案中,这些方法包括诊断是否出现肾功能损伤,并将测定结果与是否出现这种损伤相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于阳向标记物,当测定浓度高于阈值时,确定受试者出现肾功能损伤的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度低于阈值时,可确定受试者不出现肾功能损伤的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性)。对于阴向标记物,当测定浓度低于阈值时,确定受试者出现肾功能损伤的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度高于阈值时,可确定受试者不出现肾功能损伤的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性)。

[0040] 在其它优选的诊断实施方案中,这些方法包括诊断是否出现肾功能衰弱,并将测定结果与是否出现损伤引起的肾功能衰弱相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于阳向标记物,当测定浓度高于阈值时,确定受试者出现损伤引起的肾功能衰弱的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度低于阈值时,可确定受试者不出现损伤引起的肾功能衰弱的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性)。对于阴向标记物,当测定浓度低于阈值时,确定受试者出现损伤引起的肾功能衰弱的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度高于阈值时,可确定受试者不出现损伤引起的肾功能衰弱的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性)。

[0041] 又在其它优选的诊断实施方案中,这些方法包括诊断是否出现ARF,并将测定结果与是否出现损伤引起的ARF相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于阳向标记物,当测定浓度高于阈值时,确定受试者出现ARF的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度低于阈值时,可确定受试者不出现ARF的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性)。对于阴向标记物,当测定浓度低于阈值时,确定受试者出现ARF的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度高于阈值时,可确定受试者不出现ARF的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性)。

[0042] 还在其它优选的诊断实施方案中,这些方法包括诊断需进行肾替代疗法的受试者,并将测定结果与对肾替代疗法的需求相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于阳向标记物,当测定浓度高于阈值时,确定受试者出现由损伤引起需求肾替代疗法的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度低于阈值时,可确定受试者不出现由损伤引起需求肾替代疗法的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性)。对于阴向标记物,当测定浓度低于阈值时,确定受试者出现由损伤引起需求肾替代疗法的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度高于阈值时,可确定受试者不出现由损伤引起需求肾替代疗法的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性)。

[0043] 还在其它优选的诊断实施方案中,这些方法包括诊断需进行肾移植的受试者,并将测定结果与对肾移植的需求相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于阳向标记物,当测定浓度高于阈值时,确定受试者出现由损伤引起需求肾移植的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度低于阈值时,可确定受试者不出现由损伤引起需求肾移植的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能

性)。对于阴向标记物,当测定浓度低于阈值时,确定受试者出现由损伤引起需求肾移植的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度高于阈值时,可确定受试者不出现由损伤引起需求肾移植的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性)。

[0044] 还在其它的实施方案中,本文中所述评价肾状态的方法是监测受试者肾损伤的方法;即,评估罹患肾功能损伤、肾功能衰弱或ARF受试者的肾功能是否改善或恶化。在这些实施方案中,将测定结果与是否出现肾状态变化相关联,所述测定结果例如为选自以下的一种或多种生物标记物的测定浓度:免疫球蛋白A、金属蛋白酶抑制剂4、以及血栓调节蛋白。以下是优选的监测实施方案。

[0045] 在优选的监测实施方案中,这些方法包括监测罹患肾功能损伤的受试者的肾状态,并将测定结果与受试者是否出现肾状态变化相关联。例如,可以将测定浓度与阈值相比较。对于阳向标记物,当测定浓度高于阈值时,可以确定受试者肾功能恶化;或者,当测定浓度低于阈值时,可以确定受试者肾功能改善。对于阴向标记物,当测定浓度低于阈值时,可以确定受试者肾功能恶化;或者,当测定浓度高于阈值时,可以确定受试者肾功能改善。

[0046] 在其它优选的监测实施方案中,这些方法包括监测罹患肾功能衰弱的受试者的肾状态,并将测定结果与受试者是否出现肾状态变化相关联。例如,可以将测定浓度与阈值相比较。对于阳向标记物,当测定浓度高于阈值时,可以确定受试者肾功能恶化;或者,当测定浓度低于阈值时,可以确定受试者肾功能改善。对于阴向标记物,当测定浓度低于阈值时,可以确定受试者肾功能恶化;或者,当测定浓度高于阈值时,可以确定受试者肾功能改善。

[0047] 又在其它优选的监测实施方案中,这些方法包括监测罹患急性肾衰竭的受试者的肾状态,并将测定结果与受试者是否出现肾状态变化相关联。例如,可以将测定浓度与阈值相比较。对于阳向标记物,当测定浓度高于阈值时,可以确定受试者肾功能恶化;或者,当测定浓度低于阈值时,可以确定受试者肾功能改善。对于阴向标记物,当测定浓度低于阈值时,可以确定受试者肾功能恶化;或者,当测定浓度高于阈值时,可以确定受试者肾功能改善。

[0048] 在其它另外优选的监测实施方案中,这些方法包括监测因预先存在肾前性、肾性或肾后性ARF的一种或多种已知危险因素而有肾功能损伤危险的受试者的肾状态,并将测定结果与受试者是否出现肾状态变化相关联。例如,可以将测定浓度与阈值相比较。对于阳向标记物,当测定浓度高于阈值时,可以确定受试者肾功能恶化;或者,当测定浓度低于阈值时,可以确定受试者肾功能改善。对于阴向标记物,当测定浓度低于阈值时,可以确定受试者肾功能恶化;或者,当测定浓度高于阈值时,可以确定受试者肾功能改善。

[0049] 还在其它的实施方案中,本文中所述评价肾状态的方法是对受试者的肾损伤进行分类的方法;即,确定受试者的肾损伤是肾前性、肾性还是肾后性的;和/或将这些类别进一步细分成子类,如急性肾小管损伤、急性肾小球肾炎、急性肾小管间质肾炎、急性血管性肾病或浸润性疾病;和/或确定受试者发展到特定RIFLE阶段的可能性。在这些实施方案中,将测定结果与具体类别和/或子类相关联,所述测定结果例如为选自以下的一种或多种生物标记物的测定浓度:免疫球蛋白A、金属蛋白酶抑制剂4、以及血栓调节蛋白。以下是优选的分类实施方案。

[0050] 在优选的分类实施方案中,这些方法包括确定受试者的肾损伤是肾前性、肾性还

是肾后性的;和/或将这些类别进一步细分成子类,如急性肾小管损伤、急性肾小球肾炎、急性肾小管间质肾炎、急性血管性肾病或浸润性疾病;和/或确定受试者发展到特定RIFLE阶段的可能性,并将测定结果与受试者的损伤分类相关联。例如,可以将测定浓度与阈值相比较,当测定浓度高于阈值时,确定具体的分类;或者,当测定浓度低于阈值时,可以对受试者确定不同的分类。

[0051] 技术人员可采用多种方法得出用于这些方法所需的阈值。例如,可以由正常受试者群通过选择代表在这种正常受试者中测得的肾损伤标记物的第75、第85、第90、第95或第99百分位的浓度确定所述阈值。或者,阈值可从“患病”的受试者群中确定,如罹患损伤或易感损伤(例如,发展成ARF或某些其它临床结果,如死亡、透析、肾移植等)的受试者群体,方式是选择代表在这种受试者中测得的肾损伤标记物的第75、第85、第90、第95或第99百分位的浓度。在另一替代方案中,阈值可以由同一受试者先前测量的肾损伤标记物确定;即,可以用受试者肾损伤标记物水平的时间变化确定受试者的危险。

[0052] 然而,上述讨论并不意味着暗示必须将本发明的肾损伤标记物与相应的单个阈值相比较。组合测定结果的方法可包括采用多变量逻辑回归、对数线性建模、神经网络分析、n-of-m分析、决策树分析、计算标记物比例等。这份清单并不意味着有限制性。在这些方法中,可以处理通过组合单个标记物确定的复合结果,如同其本身为标记物;即,可以如本文中为单个标记物所述的那样为复合结果确定阈值,并将单个患者的复合结果与这一阈值相比较。

[0053] 利用ROC分析可以使特定的测试能够区分两个群。例如,由“第一”亚群和“第二”亚群建立的ROC曲线可用于计算一ROC曲线,该曲线下方的面积用于衡量测试质量,所述“第一”亚群的日后肾状态易发生一种或多种变化,所述“第二”亚群则不那么易发生。优选地,本文中所述的测试提供的ROC曲线面积大于0.5,优选为至少0.6,更优选为0.7,还更优选为至少0.8,甚至更优选为至少0.9,最优选为至少0.95。

[0054] 在某些方面,可将一种或多种肾损伤标记物或这种标记物的复合物的测定浓度作为连续变量处理。例如,可将任何具体的浓度转换成受试者日后出现肾功能衰弱、出现损伤、分类等的相应概率。又在另一替代方案中,阈值可提供在将受试者群分为“多个群体(bins)”时可接受的特异性与敏感性水平,如分为“第一”亚群(例如,易于发生日后肾状态的一种或多种变化、发生损伤、分类等的亚群)和不那么易于发生上述情况的“第二”亚群。通过一种或多种以下测试精确度的测量选择阈值,以将第一群与第二群分离:

[0055] 比值比大于1,优选为至少约2或更大,或约0.5或更小,更优选为至少约3或更大,或约0.33或更小,还更优选为至少约4或更大,或约0.25或更小,甚至更优选为至少约5或更大,或约0.2或更小,最优选为至少约10或更大,或约0.1或更小;

[0056] 特异性大于0.5,优选为至少约0.6,更优选为至少约0.7,还更优选为至少约0.8,甚至更优选为至少约0.9,最优选为至少约0.95,相应的敏感性大于0.2,优选为大于约0.3,更优选为大于约0.4,还更优选为至少约0.5,甚至更优选为约0.6,又更优选为大于约0.7,还更优选为大于约0.8,更优选为大于约0.9,最优选为大于约0.95;

[0057] 敏感性大于0.5,优选为至少约0.6,更优选为至少约0.7,还更优选为至少约0.8,甚至更优选为至少约0.9,最优选为至少约0.95,相应的特异性大于0.2,优选为大于约0.3,更优选为大于约0.4,还更优选为至少约0.5,甚至更优选为约0.6,又更优选为大于约0.7,

还更优选为大于约0.8,更优选为大于约0.9,最优选为大于约0.95;

[0058] 至少约75%敏感性与至少约75%特异性的组合;

[0059] 阳性概率比(计算为敏感性/(1-特异性))大于1,至少约2,更优选为至少约3,还更优选为至少约5,最优选为至少约10;或

[0060] 阴性概率比(计算为(1-敏感性)/特异性)小于1,小于或等于约0.5,更优选为小于或等于约0.3,最优选为小于或等于约0.1。

[0061] 在任何上述测量情况下的术语“约”指给定测量值 $\pm 5\%$ 。

[0062] 多阈值也可用于评估受试者的肾状态。例如,可将“第一”亚群(易于发生日后肾状态的一种或多种变化、出现损伤、分类等)与“第二”亚群(不那么易于发生上述情况)合并成单组。然后将这一组细分成三个或更多个等份(称为三分位数、四分位数、五分位数等,取决于细分的次数)。对受试者根据归属的细分组确定比值比。如果考虑三分位,则最低或最高三分位可用作比较其它细分的参考。指定这一参考细分的比值比为1。相对于该第一个三分位来确定第二个三分位的比值比。即,与第一个三分位中的某人相比,第二个三分位中的某人日后罹患肾状态的一或多种变化的可能性大三倍。还相对于该第一个三分位来确定第三个三分位的比值比。

[0063] 在某些实施方案中,测定方法是免疫测定法。用于这种测定的抗体特异性地结合所关注的全长肾损伤标记物,并且也可结合一种或多种其“相关”的多肽,该术语将于下文中定义。许多免疫测定形式是本领域技术人员已知的。优选的体液样本选自尿、血液、血清、唾液、眼泪和血浆。

[0064] 不应将上述方法步骤解释成意指将肾损伤标记物测定结果孤立地用于本文所述的方法中。而是,本文所述的方法中可以包括别的变量或其它临床标识物。例如,危险分级、诊断、分类、监测等方法可将测定结果与对受试者测定的一个或多个变量组合,所述变量选自人口统计信息(例如,体重、性别、年龄、种族)、病史(例如,家族病史、手术类型、预先存在的疾病,如动脉瘤、充血性心力衰竭、子痫前期、子痫、糖尿病、高血压、冠状动脉疾病、蛋白尿、肾功能不全或败血症;毒素接触类型,如接触NSAID、环孢菌素、他克莫司、氨基糖甙类、膦甲酸、乙二醇、血红蛋白、肌红蛋白、异环磷酰胺、重金属、甲氨蝶呤、不透射线的造影剂或链脲佐菌素)、临床变量(例如,血压、体温、呼吸率)、危险评分(APACHE评分、PREDICT评分、UA/NSTEMI的TIMI危险评分、Framingham危险评分)、肾小球滤过率、估计肾小球滤过率、尿产率、血清或血浆肌酐浓度、尿肌酐浓度、钠排泄分数、尿钠浓度、尿肌酐与血清或血浆肌酐之比、尿比重、尿渗透压、尿液尿素氮与血浆尿素氮之比、血浆BUN与肌酐之比、以尿钠/(尿肌酐/血浆肌酐)计算的肾衰竭指数、血清或血浆中性粒细胞明胶酶(NGAL)浓度、尿NGAL浓度、血清或血浆胱抑素C浓度、血清或血浆肌钙蛋白浓度、血清或血浆BNP浓度、血清或血浆NTproBNP浓度和血清或血浆proBNP浓度。可与一种或多种肾损伤标记物测定结果组合的其它肾功能的测量描述于下文和Harrison's Principles of Internal Medicine(第17版, McGraw Hill, New York, 第1741-1830页)及Current Medical Diagnosis&Treatment 2008(第47版, McGraw Hill, New York, 第785-815页)中,上述每个文献据此以引用的方式全文并入。

[0065] 当测量一种以上标记物时,单个标记物可在同时获得的样本中进行测量,或者可以由不同时间(例如,较早或较晚)获得的样本进行测定。也可以对相同或不同的体液样本

测量单个标记物。例如,可以在血清或血浆样本中测量一种肾损伤标记物,并在尿样中测量另一种肾损伤标记物。此外,确定可能性可以将单个肾损伤标记物测定结果与一个或多个别的变量中的时间变化相组合。

[0066] 在各相关方面中,本发明还涉及进行本文中所述方法的装置和试剂盒。合适的试剂盒包含足以进行所述肾损伤标记物的至少之一的测定的试剂连同进行所述阈值比较的说明书。

[0067] 在某些实施方案中,进行这种测定的试剂提供在测定装置中,并且这种测定装置可包括在这种试剂盒中。优选的试剂可包括一种或多种固相抗体,固相抗体包括检测与固体载体结合的预期生物标记物靶的抗体。在夹心免疫测定的情况下,这种试剂还可以包括一种或多种以可检测方式标记的抗体,以可检测方式标记的抗体包括检测预期生物标记物靶的抗体,所述预期生物标记物靶与可检测的标记物结合。可作为测定装置的一部分提供的其它可选元件在下文描述。

[0068] 可检测的标记物可包含自身可检测的分子(例如,荧光部分、电化学标记物、ec1(电化学发光)标记物、金属螯合物、胶体金属颗粒等)以及可通过产生可检测的反应产物(例如,酶,如辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶等)或通过使用自身可被检测的特异性结合分子(例如,与第二抗体结合的标记抗体、生物素、地高辛、麦芽糖、寡聚组氨酸、2,4-二硝基苯、苯基磷酸盐、ssDNA、dsDNA等)而被间接检测的分子。

[0069] 可利用本领域中熟知的各种光学、声学 and 电化学方法来进行由信号发生元件产生信号。检测模式的实例包括荧光、放射化学检测、反射、吸收、电流分析法、电导、阻抗、干涉法、椭圆光度法等。在这些方法的某些中,使固相抗体连接于转换器(例如,衍射光栅、电化学传感器等)以产生信号,而在其它方法中,由在空间上与固相抗体分开的转换器(例如,使用激发光源和光检测器的荧光计)产生信号。这份清单并不意味着是限制性的。也可使用基于抗体的生物传感器来确定分析物的存在或数量,其任选可不再需要标记的分子。

具体实施方式

[0070] 本发明涉及通过测量一种或多种肾损伤标记物对罹患肾功能损伤、肾功能衰弱和/或急性肾衰竭或具有罹患上述疾病危险的受试者进行诊断、鉴别诊断、危险分级、监测、分类和确定治疗方案的方法及组合物。在各种实施方案中,将选自免疫球蛋白A、金属蛋白酶抑制剂4、以及血栓调节蛋白的一种或多种生物标记物或与其相关的一种或多种标记物的测定浓度与受试者的肾状态相关联。

[0071] 对于本文件来说,应用以下定义:

[0072] 如本文中所用,“肾功能损伤”是测量的肾功能的急剧的(14天内,优选7天内,更优选72小时内,还更优选48小时内)可测量的下降。这种损伤可通过例如肾小球滤过率或估计GFR的减小、排尿量的减少、血清肌酐的增加、血清胱抑素C的增加、对肾替代疗法的需求等进行识别。“肾功能的改善”是测量的肾功能的急剧的(14天内,优选7天内,更优选72小时内,还更优选48小时内)可测量的提高。测量和/或估计GFR的优选方法在下文中描述。

[0073] 如本文中所用,“衰弱的肾功能”是通过大于或等于0.1mg/dL($\geq 8.8\mu\text{mol/L}$)的血清肌酐的绝对增加、大于或等于20%(基线的1.2倍)的血清肌酐的百分比增加或排尿量的减少(文献记载的少尿为每小时不到0.5ml/kg)确认的肾功能的急剧(14天内,优选7天内,

更优选72小时内,还更优选48小时内)下降。

[0074] 如本文中所用,“急性肾衰竭”或“ARF”是通过大于或等于0.3mg/dl ($\geq 26.4\mu\text{mol/l}$) 的血清肌酐的绝对增加、大于或等于50% (基线的1.5倍) 的血清肌酐的百分比增加或排尿量的减少 (文献记载的至少6小时的少尿为每小时不到0.5ml/kg) 确认的肾功能的急剧 (14天内,优选7天内,更优选72小时内,还更优选48小时内) 下降。这一术语和“急性肾损伤”或“AKI”同义。

[0075] 如本文中所用,术语“IgA”指具有两个子类 (IgA1和IgA2) 的抗体并且可以由J链链接的二聚体形式存在 (称为分泌性IgA,或sIgA)。分泌性形式的IgA是粘液分泌物中发现的主要免疫球蛋白,所述粘液分泌物包含眼泪、唾液、初乳和来自泌尿生殖道、胃肠道、前列腺以及呼吸上皮组织的分泌物。也在血液中发现少量。IgA可与其它免疫球蛋白 (例如,IgG或IgM) 分开测量,例如采用结合IgA α -链的抗体。

[0076] 如本文中所用,术语“金属蛋白酶抑制剂4”指衍生自金属蛋白酶抑制剂4前体的生物样本中存在的一种或多种多肽 (Swiss-Prot Q99727 (SEQ ID NO:1))。

```

10      20      30      40      50      60
MPGSPRPAPS WVLLLRLAL LRPPGLGEAC SCAPAHPPQH ICHSALVIRA
KISSEKVVPA
70      80      90      100     110     120
SADPADTEKM LRYEIKQIKM FKGFEKVKDV QYIYTPFDSS LCGVKLEANS
[0077] QKQYLLTGQV
130     140     150     160     170     180
LSDGKVFHIL CNYIEPWEDL SLVQRESLNH HYHLNCGCQI TTCYTVPCTI
SAPNECLWTD
190     200     210     220
WLLERKLYGY QAQHYVCMKH VDGTCWYRG HLPLRKEFVD IVQP
```

[0078] 在金属蛋白酶抑制剂4中已确定了以下域:

残基	长度	域 ID
----	----	------

[0079]	1-27	27	信号序列
--------	------	----	------

28-224	197	金属蛋白酶抑制剂 4
--------	-----	------------

[0080] 如本文中所用,术语“血栓调节蛋白”指衍生自CD44抗原前体的生物样本中存在的一种或多种多肽 (Swiss-Prot P07204 (SEQ ID NO:2))。

[0081]	10	20	30	40	50	60
--------	----	----	----	----	----	----

MLGVLVLGAL ALAGLGFPAP AEPQPGGSQC VEHDCFALYP GPATFLNASQ
ICDGLRGHLM

70 80 90 100 110 120

TVRSSVAADV ISLLLNGDGG VGRRLWIGL QLPPGCGDPK RLGPLRGFQW
VTGDNNTSYS

130 140 150 160 170 180

RWARLDLNGA PLCGPLCVAV SAAEATVPSE PIWEEQQCEV KADGFLCEFH
FPATCRPLAV

190 200 210 220 230 240

EPGAAAAVS ITYGTPFAAR GADFQALPVG SSAAVAPLGL QLMCTAPPGA
VQGHWAREAP

250 260 270 280 290 300

GAWDCSVENG GCEHACNAIP GAPRCQCPAG AALQADGRSC TASATQSCND
LCEHFCVNP

[0082]

310 320 330 340 350 360

DQPGSYSCMC ETGYRLAADQ HRCEDVDDCI LEPSPCQRC VNTQGGFECH
CYPNYDLVDG

370 380 390 400 410 420

ECVEPVDPCF RANCEYQCQP LNQTSYLCVC AEGFAIPHE PHRCQMFCNQ
TACPADCDPN

430 440 450 460 470 480

TQASCECEP YILDDGFICT DIDECEGGF CSGVCHNLPG TFECICGPDS
ALARHIGTDC

490 500 510 520 530 540

DSGKVDGGDS GSGEPPPSPT PGSTLTPPAV GLVHSGLLIG ISIASLCLVV
ALLALLCHLR

550 560 570

KKQGAARAKM EYKCAAPSKE VVLQHVRTER TPQRL

[0083] 最优选地,血栓调节蛋白测定检测血栓调节蛋白的一种或多种可溶形式。血栓调节蛋白是一种具有大胞外域的单通I型膜蛋白,其大部分或全部是以通过删除全部或部分跨膜域的选择性剪切事件或通过膜结合形式的蛋白水解产生的血栓调节蛋白的可溶形式

存在的。在免疫测定的情况下,在此胞外域内结合于表位的一种或多种抗体可用于检测这些可溶形式。在血栓调节蛋白中已确定了以下域:

残基	长度	域 ID
1-18	20	信号序列
19-575	557	血栓调节蛋白
[0084] 19-515	497	胞外域
516-539	24	跨膜域
540-575	36	细胞质域

[0085] 如本文中所用,术语“将信号与分析物的存在或数量相关联”反映的是这种理解。一般通过使用由已知浓度的所关注的分析物计算的标准曲线将测定信号与分析物的存在或数量相关联。当术语如本文中所用,如果测定可产生指示生理相关浓度的分析物的存在或数量的可检测信号,则将测定“设定成检测”分析物。因为抗体表位有大约8个氨基酸,所以设定成检测所关注的标记物的免疫测定也检测与标记物序列相关的多肽,只要这些多肽含有与测定所用的抗体结合所必需的表位。本文中关于生物标记物所用的术语“相关标记物”(如本文中所述的肾损伤标记物之一)指特定标记物或其生物合成母体的一种或多种片段、变体等,其可作为标记物本身的替代物或单独的生物标记物进行检测。该术语也指衍生自生物标记物前体与别的物质(如结合蛋白、受体、肝素、脂质、糖等)复合的生物样本中存在的一种或多种多肽。

[0086] 关于这点,技术人员应了解自免疫测定获得的信号是一种或多种抗体与靶标生物分子(即分析物)与含有抗体结合的必要表位的多肽之间形成复合物的直接结果。虽然所述测定可检测全长生物标记物并且测定结果表示为所关注生物标记物的浓度,但测定信号实际上是样品中存在的所有该等“免疫反应性”多肽的结果。生物标记物的表达也可通过以不同于生物测定的方法确定,包含蛋白测定(例如,斑点杂交、蛋白印记、色谱法、质谱等)和核酸测定(mRNA定量)。此列举并不意味着限制。

[0087] 如本文中所述的术语“阳向”标记物指相对于未罹患疾病或病症的受试者来说,在罹患该疾病或病症的受试者中确定升高的标记物。如本文中所述的术语“阴向”标记物指相对于未罹患疾病或病症的受试者来说,在罹患该疾病或病症的受试者中确定降低的标记物。

[0088] 如本文中所述的术语“受试者”指人或非人类生物体。因此,本文中所述的方法和组合物适用于人和动物的疾病。此外,虽然受试者优选为活生物体,但本文中所述的发明也可用于死后分析。优选的受试者是人,最优选的是“患者”,本文中所述的“患者”是指接受疾病或病症的医疗护理的活人。这包括未患所确定的疾病而正进行病理体征研究的人。

[0089] 优选地,测量样本中的分析物。这种样本可得自受试者,或可得自旨在提供给受试者的生物材料。例如,样本可得自对可能移植到受试者当中而进行评价的肾,分析物测量用于评价肾预先存在的损害。优选的样本是体液样本。

[0090] 如本文中所用的术语“体液样本”指出于诊断、预后、分类或评价所关注的受试者(如患者或移植捐赠者)的目的而获得的体液样本。在某些实施方案中,可出于确定进行中的病症的结果或治疗方案对病症的影响的目的而获得这种样本。优选的体液样本包括血液、血清、血浆、脑脊液、尿液、唾液、痰和胸腔积液。此外,本领域技术人员将意识到,某些体液样本在分馏或纯化步骤后(例如,将全血分离成血清或血浆组分)更易于分析。

[0091] 如本文中所用术语“诊断”指技术人员可估计和/或确定患者是否罹患给定疾病或病症的机率(“可能性”)的方法。在本发明的情况下,“诊断”包括使用对本发明的肾损伤标记物的测定的结果,最优选为免疫测定的结果,任选连同其它临床特征一起,以实现获得并测定了样本的受试者的急性肾损伤或ARF的诊断(即,是否出现)。诊断得以“确定”并不意味着诊断是100%准确的。许多生物标记物可指示多种病症。熟练的临床医生不使用信息缺乏的生物标记物结果,而是将测试结果与其它临床标识物一起使用来得出诊断。因此,在预定诊断阈值一侧上的测定生物标记物水平相对于在预定诊断阈值另一侧上的测定水平表示受试者出现疾病的可能性更大。

[0092] 类似地,预后危险表示出现给定过程或结果的概率(“可能性”)。

[0093] 预后指标水平或预后指标水平的变化(其又与发病概率的增加有关,例如肾功能恶化、日后ARF或死亡)被认为是“表示”患者出现不利结果的“可能性增加”。

[0094] 标记物测定

[0095] 通常,免疫测定涉及使含有或怀疑含有所关注的生物标记物的样本与至少一种特异性结合生物标记物的抗体接触。然后产生表示通过样本中的多肽与抗体或其它结合物种的结合所形成的复合物的存在或数量的信号。然后将信号与样本中生物标记物的存在或数量相关联。检测和分析生物标记物的多种方法和装置是技术人员熟知的。参见例如美国专利6,143,576、6,113,855、6,019,944、5,985,579、5,947,124、5,939,272、5,922,615、5,885,527、5,851,776、5,824,799、5,679,526、5,525,524与5,480,792,和The Immunoassay Handbook, David Wild, ed. Stockton Press, New York, 1994, 上述每个文献据此以引用的方式全文并入,包括所有的表格、附图和权利要求。

[0096] 本领域中已知的测定装置和方法可在各种夹心、竞争或非竞争性测定形式中利用标记的分子以产生与所关注的生物标记物的存在或数量相关的信号。合适的测定形式还包括色谱法、质谱法和蛋白质“印迹”法。另外,可使用某些方法和装置(如生物传感器和光学免疫测定)来确定分析物的存在或数量,无需标记的分子。参见例如美国专利5,631,171和5,955,377, 上述每个专利文献据此以引用的方式全文并入,包括所有表格、附图和权利要求。本领域技术人员也会认识到,自动仪表装置(包括但不限于Beckman ACCESS®、Abbott AXSYM®、Roche ELECSYS®、Dade Behring STRATUS®系统)属于能够进行免疫测定的免疫测定分析仪。但可利用任意合适的免疫测定,例如酶联免疫测定(ELISA)、放射免疫测定(RIA)、竞争结合测定等。

[0097] 可将抗体或其它多肽固定在多种固体载体上以用于测定。可用于固定特异性结合成员的固相包括在固相结合测定中开发和/或用作固相的那些。合适固相的实例包括膜过滤器、基于纤维素的纸、珠(包括聚合、乳胶和顺磁性颗粒)、玻璃、硅片、微粒、纳米粒子、TentaGel、AgroGel、PEGA凝胶、SPOCC凝胶和多孔板。可以通过将抗体或多种抗体以阵列的形式涂覆在固体载体上制备测定条。然后将该测定条浸入测试样本中,然后通过洗涤和检

测步骤快速处理,以产生可测量的信号,如染色斑点。抗体或其它多肽可通过直接配合至测定装置表面或通过间接结合而结合至测定装置的特定区域。在后一种情况的一个实施例中,可将抗体或其它多肽固定在颗粒或其它固体载体上,并且该固体载体固定至装置表面。

[0098] 生物测定需要检测方法,量化结果的最常用的方法之一是将可检测的标记物配合至对所研究的生物系统中的组分之一具有亲和力的蛋白质或核酸。可检测的标记物可包括自身可检测的分子(例如,荧光部分、电化学标记物、金属螯合物等)以及可通过产生可检测的反应产物(例如,酶,如辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶等)或通过自身可检测的特异性结合分子(例如,生物素、地高辛、麦芽糖、寡聚组氨酸、2,4-二硝基苯、苯基砷酸盐、ssDNA、dsDNA等)而被间接检测的分子。

[0099] 制备固相和可检测的标记物配合物通常包括使用化学交联剂。交联试剂含有至少两个反应性基团,且通常分为同官能交联剂(含相同的反应性基团)和异官能交联剂(含不相同的反应性基团)。通过胺、巯基偶合或非特异性反应的同双官能交联剂可购自多个商业来源。马来酰亚胺、烷基和芳基卤化物、 α -卤代酰基和吡啶基二硫化物是硫醇反应性基团。马来酰亚胺、烷基和芳基卤化物和 α -卤代酰基与巯基反应形成硫醚键,而吡啶基二硫化物与巯基反应产生混合二硫化物。吡啶基二硫化物产物是可裂解的。亚氨酸酯也非常适用于蛋白质-蛋白质交联。多种异双官能交联剂(各结合了用于成功配合的不同属性)是市售的。

[0100] 在某些方面,本发明提供用于分析所述肾损伤标记物的试剂盒。该试剂盒包含用于分析至少一个测试样本的试剂,该测试样本包含至少一种抗体肾损伤标记物。该试剂盒还可包括进行本文中所述的一种或多种诊断和/或预后关联的装置和说明书。优选的试剂盒包含用于对分析物进行夹心测定的抗体对或对分析物进行竞争性测定的标记的物质。优选地,抗体对包含与固相配合的第一抗体和与可检测的标记物配合的第二抗体,其中第一和第二抗体各自结合肾损伤标记物。最优选地,各抗体是单克隆抗体。关于使用试剂盒和进行关联的说明书的形式可以是标签,其是指在制造、运输、销售或使用期间的任一时刻附属或另随附于试剂盒的任何书面或记录材料。例如,术语标签包括了广告传单和小册子、包装材料、说明书、录音带或录像带、计算机磁盘和直接印在试剂盒上的字迹。

[0101] 抗体

[0102] 如本文中所用,术语“抗体”是指衍生自、仿效或基本上由免疫球蛋白基因或多种免疫球蛋白基因或其片段编码的能够特异性结合抗原或表位的肽或多肽。参见例如 *Fundamental Immunology*, 第三版, W.E. Paul 编著, Raven Press, N.Y. (1993); Wilson (1994; *J. Immunol. Methods* 175:267-273; Yarmush (1992) *J. Biochem. Biophys. Methods* 25:85-97。术语抗体包括抗原结合部分,即保留结合抗原能力的“抗原结合位点”(例如,片段、子序列、互补决定区(CDR)),包括(i) Fab 片段,由 VL、VH、CL 和 CH1 域组成的单价片段;(ii) F(ab')₂ 片段,包含在铰链区由二硫桥连接的两个 Fab 片段的二价片段;(iii) 由 VH 和 CH1 域组成的 Fd 片段;(iv) 由单臂抗体的 VL 和 VH 域组成的 Fv 片段;(v) dAb 片段(Ward 等, *Nature* 341:544-546 (1989)), 由 VH 域组成;和(vi) 孤立的互补决定区(CDR)。单链抗体也以引用的方式包括在术语“抗体”中。

[0103] 本文中所述的免疫测定中所用的抗体优先地与本发明的肾损伤标记物特异性结合。术语“特异性结合”并非旨在表明抗体专门与其预期的靶标结合,因为如上所述,抗体与显示抗体结合表位的任何多肽结合。而是,如果抗体对其预期的靶标的亲和力比其对不显

示适当表位的非靶标分子的亲和力大约5倍,则抗体“特异性结合”。优选地,抗体对靶标分子的亲和力是其对非靶标分子亲和力的至少约5倍,优选为10倍,更优选为25倍,甚至更优选为50倍,最优选为100倍或更多。在优选的实施方案中,优选的抗体的结合亲和力为至少约 10^7M^{-1} ,优选为约 10^8M^{-1} 至约 10^9M^{-1} 、约 10^9M^{-1} 至约 10^{10}M^{-1} 或约 10^{10}M^{-1} 至约 10^{12}M^{-1} 。

[0104] 按 $K_d = k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$ 计算亲和力(k_{off} 是解离速率常数, k_{on} 是缔合速率常数, K_d 是平衡常数)。可通过在平衡时测量不同浓度(c)下标记的配体的结合分数(r)来确定亲和力。利用Scatchard等式: $r/c = K(n-r)$ 对数据进行作图:其中 r =平衡时每摩尔受体的结合配体的摩尔数; c =平衡时游离配体浓度; K =平衡缔合常数; n =配体结合位点数/受体分子。通过作图分析,将 r/c 绘于Y-轴,将 r 绘于X-轴上,由此制得Scatchard图。通过Scatchard分析测定抗体亲和力是本领域中熟知的。参见例如van Erp等,J.Immunoassay 12:425-43,1991; Nelson and Griswold,Comput.Methods Programs Biomed.27:65-8,1988。

[0105] 术语“表位”是指能够与抗体特异性结合的抗原决定簇。表位通常由分子的化学活性表面基团组成,如氨基酸或糖侧链,并且通常具有特定的三维结构特征以及特定的电荷特征。构象和非构象表位的区别在于在变性溶剂存在的条件下与前者而非后者的结合消失。

[0106] 许多出版物中讨论了利用噬菌体展示技术来产生和筛选用于与选定分析物结合的多肽库。参见例如Cwirla等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 87,6378-82,1990;Devlin等,Science 249,404-6,1990,Scott和Smith,Science 249,386-88,1990;和Ladner等,美国专利No.5,571,698。噬菌体展示法的基本概念是建立编码待筛选多肽的DNA与多肽之间的物理缔合。这种物理缔合由噬菌体颗粒提供,该噬菌体颗粒将多肽显示为包围编码多肽的噬菌体基因组的衣壳的一部分。多肽与其基因物质间的物理缔合的建立允许同时群集筛选非常大量的带有不同多肽的噬菌体。展示对靶标具有亲和力的多肽的噬菌体结合至靶标,并且这些噬菌体通过对靶标的亲和力的筛选得到富集。由这些噬菌体展示的多肽的种类可由其各自的基因组来确定。采用这些方法,于是可通过常规的手段大量合成确认对所需靶标具有结合亲和力的多肽。参见例如美国专利No.6,057,098,该专利据此以引用的方式全文并入,包括所有表格、附图和权利要求。

[0107] 然后可以对由这些方法产生的抗体进行选择,方式是首先通过与所关注的纯化多肽的亲和力和特异性进行筛选,如有需要,将结果与抗体同期期望排除结合的多肽的亲和力和特异性相比较。筛选步骤可涉及将纯化的多肽固定在微量滴定板的单独孔中。然后将含潜在抗体或抗体组的溶液置入各自的微量滴定孔中并温育约30分钟至2小时。然后清洗微量滴定孔并将标记的二级抗体(例如,如果培养的抗体是小鼠抗体,则为与碱性磷酸酶配合的抗小鼠抗体)添加至孔中并温育约30分钟,然后清洗。将底物加入孔中,在对固定多肽的抗体存在之处出现颜色反应。

[0108] 然后,在选定的测定设计中可以对如此确定的抗体进一步分析亲和力和特异性。在靶蛋白质免疫测定的开发中,纯化的靶蛋白质用作标准物,用其判断使用已选定抗体的免疫测定的敏感性和特异性。因为各种抗体的结合亲和力可能会有所不同;某些抗体对(例如,在夹心测定中)可能会在空间上彼此干扰等,所以抗体的测定性能是比抗体的绝对亲和力和特异性更重要的量度。

[0109] 虽然本发明详细阐述以抗体为主的结合测定,但在本技术中熟知测定中作为结合

物种的抗体替代物。此等包括特定标靶的受体、适体,等。适体是结合特定标靶分子的寡核苷酸或肽分子。适体通常是通过从大型随机序列池中选择产生。但也存在天然适体。含有修饰性核苷酸的高亲和性适体赋予配体改良的特征,例如改良的活体内稳定性或改良的递送特性。该等修饰实例包含核糖和/或磷酸和/或碱位置的化学取代,并可包含氨基酸侧链官能化。

[0110] 测定关联

[0111] 本文中关于生物标记物使用所用的术语“相关联”是指将患者的生物标记物的存在或数量与已知罹患或已知有罹患给定病症危险的人或已知不患有给定病症的人的生物标记物的存在或数量进行比较。通常,采取的形式是将生物标记物浓度形式的测定结果与选择表示疾病是否发生或一些日后结果的可能性的预定阈值进行比较。

[0112] 选择诊断阈值涉及(除别的以外)考虑疾病的概率、不同测试阈值下真假诊断的分布和基于诊断对治疗(或治疗失败)后果的估计。例如,当考虑施用高度有效且危险水平低的特定疗法时,需要进行的测试很少,因为临床医师可接受相当的诊断不确定性。另一方面,在治疗选项有效性不高和危险性较大的情况下,临床医师往往需要更程度的诊断确定性。因此,选择诊断阈值时涉及成本/效益分析。

[0113] 可以多种方式确定合适的阈值。例如,利用心肌钙蛋白诊断急性心肌梗塞的一个建议诊断阈值是见于正常群体中的浓度的第97.5百分位。另一方法是查看同一患者的系列样本,其中先前的“基线”结果用于监测生物标记物水平的变化。

[0114] 也可采用群体研究来选择判定阈值。源自二战期间开发用于雷达图像分析和ROC分析的信号检测理论领域的接收器操作特征(“ROC”)常用于选择能最好地区分“患病”亚群与“未患病”亚群的阈值。当人测试为阳性但实际上未患病时,这种情况下出现的是假阳性。另一方面,当人测试为阴性时,表明其是健康的,而实际上却是患病的,出现的是假阴性。为绘制ROC曲线,随着判定阈值的连续变化,确定真阳性率(TPR)和假阳性率(FPR)。因为TPR相当于敏感性,FPR等于1-特异性,所以有时称ROC图为敏感性与(1-特异性)的关系图。理想的测试在ROC曲线下的面积为1.0;随机测试的面积为0.5。选择阈值以提供可接受的特异性和敏感性水平。

[0115] 在这种情况下,“患病”意指具有一种特征的群体(存在疾病或病症或出现一些结果),“未患病”意指没有该特征的群体。虽然单个判定阈值是这种方法的最简单应用,但可使用多个判定阈值。例如,低于第一阈值,可以相对高的置信度确定疾病的不存在,高于第二阈值,也可以相对高的置信度确定疾病的存在。介于两阈值之间可视为不确定。这实质上仅是示例性的。

[0116] 除比较阈值外,将测定结果与患者分类(是否出现疾病、结果的可能性等)相关联的其它方法包括决策树、规则集、贝叶斯(Bayesian)方法和神经网络方法。这些方法可产生代表受试者归属多个分类中的一个分类的程度的概率值。

[0117] 测试精度的量度可按Fischer等,Intensive Care Med.29:1043-51,2003中所述获得,并用于确定给定生物标记物的有效性。这些量度包括敏感性和特异性、预测值、概率比、诊断比值比和ROC曲线面积。ROC图的曲线下面积(“AUC”)等于分级器分级到随机选择的阳性例高于随机选择的阴性例的概率。ROC曲线下的面积可认为等同于Mann-Whitney U测试(该测试所测试的是在所考虑的两组中所得到的分数之间的中值差,如果所述组是连续

数据组的话)或等同于Wilcoxon分级测试。

[0118] 如上所述,合适的测试可显示这些不同测量的一种或多种以下结果:特异性大于0.5,优选为至少0.6,更优选为至少0.7,还更优选为至少0.8,甚至更优选为至少0.9,最优选为至少0.95,相应的敏感性大于0.2,优选为大于0.3,更优选为大于0.4,还更优选为至少0.5,甚至更优选为0.6,再更优选为大于0.7,还更优选为大于0.8,更优选为大于0.9,最优选为大于0.95;敏感性大于0.5,优选为至少0.6,更优选为至少0.7,还更优选为至少0.8,甚至更优选为至少0.9,最优选为至少0.95,相应的特异性大于0.2,优选为大于0.3,更优选为大于0.4,还更优选为至少0.5,甚至更优选为0.6,再更优选为大于0.7,还更优选为大于0.8,更优选为大于0.9,最优选为大于0.95;至少75%敏感性与至少75%特异性组合;ROC曲线面积大于0.5,优选为至少0.6,更优选为0.7,还更优选为至少0.8,甚至更优选为至少0.9,最优选为至少0.95;比值比不同于1,优选为至少约2或更大或约0.5或更小,更优选为至少约3或更大或约0.33或更小,还更优选为至少约4或更大或约0.25或更小,甚至更优选为至少约5或更大或约0.2或更小,最优选为至少约10或更大或约0.1或更小;阳性概率比(计算为敏感性/(1-特异性))大于1,至少为2,更优选为至少3,还更优选为至少5,最优选为至少10;和或阴性概率比(计算为(1-敏感性)/特异性)小于1,小于或等于0.5,更优选为小于或等于0.3,最优选为小于或等于0.1。

[0119] 别的临床标志物可与本发明的肾损伤标记物测定结果相组合。这些包括与肾状态相关的其它生物标记物。实例包括以下(列举的是常见生物标记物名称,接着是该生物标记物或其母体的Swiss-Prot登录号):肌动蛋白(P68133);腺苷脱氨酶结合蛋白(DPP4, P27487); α -1-酸糖蛋白1(P02763); α -1-微球蛋白(P02760);白蛋白(P02768);血管紧张素原酶(肾素,P00797);膜联蛋白A2(P07355); β -葡萄糖醛酸酶(P08236);B-2-微球蛋白(P61679); β -半乳糖苷酶(P16278);BMP-7(P18075);脑利钠肽(proBNP、BNP-32、NTproBNP; P16860);钙结合蛋白 β (S100- β ,P04271);碳酸酐酶(Q16790);酪蛋白激酶2(P68400);铜蓝蛋白(P00450);簇蛋白(P10909);补体C3(P01024);富含半胱氨酸的蛋白(CYR61,000622);细胞色素C(P99999);表皮生长因子(EGF,P01133);内皮素-1(P05305);核外体胎球蛋白-A(P02765);脂肪酸结合蛋白,心脏(FABP3,P05413);脂肪酸结合蛋白,肝脏(P07148);铁蛋白(轻链,P02793;重链P02794);果糖-1,6-二磷酸酶(P09467);GRO- α (CXCL1,P09341);生长激素(P01241);肝细胞生长因子(P14210);胰岛素样生长因子I(P01343);免疫球蛋白G;免疫球蛋白轻链(Kappa和Lambda);干扰素 γ (P01308);溶菌酶(P61626);白介素-1 α (P01583);白介素-2(P60568);白介素-4(P60568);白介素-9(P15248);白介素-12p40(P29460);白介素-13(P35225);白介素-16(Q14005);L1细胞粘附分子(P32004);乳酸脱氢酶(P00338);亮氨酸氨基肽酶(P28838);安眠蛋白A- α 亚单元(Q16819);安眠蛋白A- β 亚单元(Q16820);中期因子(P21741);MIP2- α (CXCL2,P19875);MMP-2(P0825);MMP-9(P14780);神经生长因子-1(P095631);中性内肽酶(P08473);骨桥蛋白(P10451);肾乳头抗原1(RPA1);肾乳头抗原2(RPA2);视黄醇结合蛋白(P09455);核糖核酸酶;S100钙结合蛋白A6(P06703);血清淀粉样P成分(P02743);钠/氢交换子亚型(NHE3,P48764);精脞/精胺N1-乙酰转移酶(P21673);TGF- β 1(P01137);转铁蛋白(P02787);三叶因子3(TFF3,Q07654);To11样蛋白4(O00206);总蛋白;肾小管间质肾炎抗原(Q9UJW);尿调蛋白(Tamm-Horsfall蛋白,P07911)。

[0120] 出于危险分级的目的,脂联素(Q15848);碱性磷酸酶(P05186);氨基肽酶N

(P15144); 钙结合蛋白D28k (P05937); 胰抑素C (P01034); F1FO ATP酶的8亚单元 (P03928); γ -谷氨酰转移酶 (P19440); GSTa (α -谷胱甘肽-S-转移酶, P08263); GSTpi (谷胱甘肽-S-转移酶P; GST class-pi; P09211); IGFBP-1 (P08833); IGFBP-2 (P18065); IGFBP-6 (P24592); 整合膜蛋白1 (Itm1, P46977); 白介素-6 (P05231); 白介素-8 (P10145); 白介素-18 (Q14116); IP-10 (10kDa干扰素- γ -诱导蛋白, P02778); IRPR (IFRD1, 000458); 异戊酰基-CoA脱氢酶 (IVD, P26440); I-TAC/CXCL11 (O14625); 角蛋白19 (P08727); Kim-1 (A型肝炎病毒细胞受体1, 043656); L-精氨酸: 甘氨酸脒基转移酶 (P50440); Leptin (P41159); Lipocalin2 (NGAL, P80188); MCP-1 (P13500); MIG (γ -干扰素-诱导单核因子Q07325); MIP-1a (P10147); MIP-3a (P78556); MIP-1 β (P13236); MIP-1d (Q16663); NAG (N-乙酰基- β -D-氨基葡萄糖苷酶, P54802); 有机离子转运蛋白 (OCT2, 015244); 保骨素 (014788); P8蛋白 (060356); 纤溶酶原激活物抑制剂1 (PAI-1, P05121); 前ANP (1-98) (P01160); 蛋白磷酸酶1- β (PPI- β , P62140); Rab GDI- β (P50395); 肾激肽 (Q86U61); 整合膜蛋白的RT1.B-1 (α) 链 (Q5Y7A8); 可溶性肿瘤坏死因子受体超家族成员1A (sTNFR-I, P19438); 可溶性肿瘤坏死因子受体超家族成员1B (sTNFR-II, P20333); 金属蛋白酶组织抑制剂3 (TIMP-3, P35625); uPAR (Q03405) 可与本发明的肾损伤标记物测定结果组合。

[0121] 可与本发明的肾损伤标记物测定结果组合的其它临床标志物包括人口统计信息 (例如, 体重、性别、年龄、种族)、病史 (例如, 家族病史、手术类型、预先存在的疾病, 如动脉瘤、充血性心力衰竭、子痫前期、子痫、糖尿病、高血压、冠状动脉疾病、蛋白尿、肾功能不全、或败血症)、毒素接触类型 (如NSAID、环孢菌素、他克莫司、氨基糖甙类、膦甲酸、乙二醇、血红蛋白、肌红蛋白、异环磷酰胺、重金属、甲氨蝶呤、不透射线的造影剂或链脲佐菌素)、临床变量 (例如, 血压、温度、呼吸率)、危险评分 (APACHE评分、PREDICT评分、UA/NSTEMI的TIMI危险评分、Framingham危险评分)、尿总蛋白测量值、肾小球滤过率、估计肾小球滤过率、尿产率、血清或血浆肌酐浓度、肾乳头抗原1 (RPA1) 测量值、肾乳头抗原2 (RPA2) 测量值、尿肌酐浓度、钠排泄分数、尿钠浓度、尿肌酐与血清或血浆肌酐比、尿比重、尿渗透压、尿液尿素氮与血浆尿素氮比、血浆BUN与肌酐比和/或按尿钠/(尿肌酐/血浆肌酐) 计算的肾衰竭指数。可与肾损伤标记物测定结果组合的其它测量的肾功能在下文和Harrison's Principles of Internal Medicine, 第17版, McGraw Hill, New York, 第1741-1830页及Current Medical Diagnosis&Treatment 2008, 第47版, McGraw Hill, New York, 第785-815页中描述, 上述每个参考文献据此以引用的方式全文并入。

[0122] 以这种方式组合测定结果/临床标志物可包括采用多变量逻辑回归、对数线性建模、神经网络分析、n-of-m分析、决策树分析等。这份清单并不意味着限制性。

[0123] 急性肾衰竭的诊断

[0124] 如上所述, 本文中所用的术语“急性肾 (或肾脏) 损伤”与“急性肾 (或肾脏) 衰竭”部分是按血清肌酐较基线值的变化定义的。大多数ARF定义具有共同的要素, 包括使用血清肌酐以及通常的排尿量。患者可表现为肾功能障碍, 而没有可供使用的肾功能的基线量度用于这种比较。在这种情况下, 可通过假设患者最初具有正常的GFR来估计血清肌酐基线值。肾小球滤过率 (GFR) 是每单位时间自肾 (肾脏) 小球毛细血管过滤进入波曼 (Bowman's) 囊的流体体积。肾小球滤过率 (GFR) 可通过测量在血液中具有稳定水平且被自由过滤但不被肾脏再吸收或分泌的任意化学物进行计算。GFR单位一般是ml/min:

[0125] $GFR = (\text{尿浓度} \times \text{尿流量}) / \text{血浆浓度}$

[0126] 通过GFR对体表面积的标准,可假设每 1.73m^2 大约 $75\text{--}100\text{ml/min}$ 的GFR。因此,所测得的比率是自可计算的血液量得到的尿中物质的量。

[0127] 可采用多种不同的技术来计算或估计肾小球滤过率(GFR或eGFR)。但是,在临床实践中,使用肌酐清除率来计算GFR。肌酐是由身体自然产生的(肌酐是可见于肌肉中的肌酸的代谢物)。其可通过肾小球自由过滤,但极少量也由肾小管主动分泌,使得肌酐清除率比实际GFR高估 $10\text{--}20\%$ 。考虑到测量肌酐清除率的容易性,这种误差幅度是可接受的。

[0128] 如果肌酐的尿浓度(U_{Cr})、尿流率(V)和肌酐的血浆浓度(P_{Cr})值是已知的,则可计算肌酐清除率(CCr)。因尿浓度和尿流率的乘积为肌酐的排泄率,所以也可认为肌酐清除率是其排泄率($U_{Cr} \times V$)除以其血浆浓度。这在数学上通常表示为:

$$[0129] \quad C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times V}{P_{Cr}}$$

[0130] 通常收集24小时的尿液,从早上的空膀胱到第二天早上的膀胱含量,然后进行对比血液测试:

$$[0131] \quad C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times 24\text{-小时体积}}{P_{Cr} \times 24 \times 60 \text{分钟}}$$

[0132] 为比较身材不同的人之间的结果, CCr 通常进行体表面积(BSA)校正,并相比于平均身材的人表示成 $\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ 。虽然大多数成年人的BSA接近 $1.7 (1.6\text{--}1.9)$,但极胖或极瘦患者应将其 CCr 按其实际的BSA进行校正:

$$[0133] \quad C_{Cr\text{-校正}} = \frac{C_{Cr} \times 1.73}{BSA}$$

[0134] 因为随着肾小球滤过率(GFR)的下降,肌酐分泌增加,从而导致血清肌酐升高变少,所以肌酐清除率测量的精度有限(即使收集完全时)。因此,肌酐排泄比滤过负荷大得多,导致可能过高地估计GFR(多达两倍差异)。但是,对于临床目的,重要的是确定肾功能是否稳定或变坏或变好。这通常是通过单独监测血清肌酐确定的。与肌酐清除率类似,在ARF的非稳定态条件下,血清肌酐并不准确地反映GFR。然而,血清肌酐较基线的变化程度将反映GFR的变化。血清肌酐的测量容易且方便,并且对肾功能是特异性的。

[0135] 为了确定按 mL/kg/hr 计的排尿量,按小时收集尿液并测量就足够了。在例如仅得到累积24小时的排尿而未提供患者体重的情况下,已描述了对RIFLE排尿量标准进行微小修改。例如,Bagshaw等,Nephrol.Dial.Transplant.23:1203-1210,2008假设患者平均体重 70kg ,根据以下确定患者的RIFLE分类: $<35\text{mL/h}$ (危险)、 $<21\text{mL/h}$ (损伤)或 $<4\text{mL/h}$ (衰竭)。

[0136] 选择治疗方案

[0137] 一旦获得诊断结果,临床医师可轻易地选择与诊断相适合的治疗方案,例如开始肾替代疗法、取消递送已知伤肾的化合物、肾移植、延迟或避免已知伤肾的步骤、改变利尿剂的施用、开始目标指导性治疗等。技术人员可意识到与本文中所述的诊断方法相关讨论的多种疾病的合适治疗。参见例如,Merck Manual of Diagnosis and Therapy,第17版.Merck Research Laboratories,Whitehouse Station,NJ,1999。此外,由于本文中所述的方法和组合物提供了预后信息,所以本发明的标记物可用于监测治疗过程。例如,预后状态

的改善或恶化可表明特定疗法的有效或无效。

[0138] 技术人员很容易理解,本发明非常适合实现所提到的目标和得到所提到的结果和优点以及其中所固有的优点。本文中所提供的实施例代表优选的实施方案,它们是示例性的,并不旨在限制本发明的范围。

[0139] 实施例1:造影剂诱发肾病的样本收集

[0140] 此样本收集研究的目的是在接受血管内造影介质之前和之后收集患者的血浆样本和尿样及临床数据。招募大约250名经受放射造影/血管造影程序(涉及血管内施用碘化造影介质)的成人。为了进入到该项研究中,每个患者必须满足以下所有的纳入标准,并且不满足以下所有的排除标准:

[0141] 纳入标准

[0142] 18岁或以上的男性和女性;

[0143] 经受涉及血管内施用造影介质的放射造影/血管造影程序(如CT扫描或冠状动脉介入治疗);

[0144] 预期在造影剂施用后住院至少48小时。

[0145] 能够并愿意提供参与研究的书面同意书并遵守所有的研究程序。排除标准

[0146] 接受肾移植者;

[0147] 在造影程序前肾功能急性恶化;

[0148] 已接受透析(急性或慢性)或在招募时急需透析;

[0149] 预期经历大手术(如涉及心肺旁路)或在施用造影剂后48小时内经历造影介质对肾有进一步伤害的重大危险的别的成像程序;

[0150] 在先前30天内参与了实验疗法的介入性临床研究;

[0151] 已知感染人类免疫缺陷病毒(HIV)或肝炎病毒。

[0152] 在临第一次施用造影剂前(且在任何前置程序水合后),收集每个患者的EDTA抗凝血样(10mL)和尿样(10mL)。然后在指数对比程序期间最后一次施用造影介质后,在4(± 0.5)、8(± 1)、24(± 2)、48(± 2)和72(± 2)小时收集血样和尿样。通过直接静脉穿刺或通过其它可用的静脉通路(如现有的股鞘、中央静脉管、外周静脉管或喉癌锁(hep-lock))收集血液。将这些研究血样在临床地点处理成血浆,冷冻并运送到Astute Medical, Inc., San Diego, CA。将研究尿样冷冻并运送到Astute Medical, Inc。

[0153] 在临第一次施用造影剂前(任何前置程序水合后)和最后一次施用造影剂后的4(± 0.5)、8(± 1)、24(± 2)和48(± 2)及72(± 2)小时评估血清肌酐(理想地,在获得研究样本的同时)。此外,就其它的血清和尿肌酐测量、对透析的需求、住院状态和不利的临床结果(包括死亡)的情况来评价每个患者通过第30天的状态。

[0154] 在施用造影剂前,根据以下评估来确定每个患者的危险性:收缩压 <80 mm Hg=5个点;动脉内气囊泵=5个点;充血性心力衰竭(III-IV级或肺水肿史)=5个点;年龄 >75 岁=4个点;血细胞比容水平 $<39\%$ (男), $<35\%$ (女)=3个点;糖尿病=3个点;造影剂体积=1个点每100mL;血清肌酐水平 >1.5 g/dL=4个点或估计GFR $40-60$ mL/min/ 1.73 m²=2个点, $20-40$ mL/min/ 1.73 m²=4个点, <20 mL/min/ 1.73 m²=6个点。确定的危险性如下:CIN和透析危险:总共5个点或更少=CIN危险-7.5%,透析危险-0.04%;总共6-10个点=CIN危险-14%,透析危险-0.12%;总共11-16个点=CIN危险-26.1%,透析危险-1.09%;总共 >16 个点=CIN

危险-57.3%，透析危险-12.8%。

[0155] 实施例2:心脏手术的样本收集

[0156] 此样本收集研究的目的是在经受心血管手术(已知对肾功能具有潜在危害性的程序)之前和之后收集患者血浆样和尿样及临床数据。招募大约900名经受这种手术的成人。为进入该项研究中,每个患者需满足以下所有的纳入标准,且不满足以下所有的排除标准:

[0157] 纳入标准

[0158] 18岁或以上的男性和女性;

[0159] 经受心血管手术;

[0160] 肾替代危险分数的Toronto/Ottawa预测危险指数是至少2(Wijeyesundera等,JAMA 297:1801-9,2007);和

[0161] 能够并愿意提供参与研究的书面同意书并遵守所有研究程序。

[0162] 排除标准

[0163] 已知怀孕;

[0164] 先前肾移植;

[0165] 招募前肾功能急性恶化(例如,任何类别的RIFLE标准);

[0166] 已接受透析(急性或慢性)或招募时急需透析;

[0167] 目前被招募到另一临床研究中或预期在7天的心脏手术(涉及AKI的药物输注或治疗干预)内将招募到另一临床研究中;

[0168] 已知感染人类免疫缺陷病毒(HIV)或肝炎病毒。在第一次切割前3小时内(且在任何前置程序水合后),收集每个患者的EDTA抗凝血样(10mL)、全血(3mL)和尿样(35mL)。然后在该程序后的3(± 0.5)、6(± 0.5)、12(± 1)、24(± 2)和48(± 2)小时收集血样和尿样,若患者仍住院,则然后在第3到7天每天收集。通过直接静脉穿刺或通过其它可利用的静脉通路(如现有的股鞘、中央静脉管、外周静脉管或喉癌锁)收集血液。将这些研究血样冷冻并运送到Astute Medical, Inc., San Diego, CA。将研究尿样冷冻并运送到Astute Medical, Inc。

[0169] 实施例3:急性患病患者的样本收集

[0170] 此项研究的目的是收集急性患病患者的样本。将招募大约900名预期在ICU中至少48小时的成人。为进入该项研究中,每个患者需满足以下所有的纳入标准,且不满足以下所有的排除标准:

[0171] 纳入标准

[0172] 18岁或以上的男性和女性;

[0173] 研究群体1:具有以下至少一种的大约300名患者:

[0174] 休克(SBP<90mmHg和/或需血管加压支持以维持MAP>60mmHg和/或文献记载的SBP下降至少40mmHg);和

[0175] 败血病;

[0176] 研究群体2:具有以下至少一种的大约300名患者:

[0177] 在招募的24小时内,按计算机化医嘱录入(CPOE)服用IV抗生素;

[0178] 在招募的24小时内接触造影剂;

[0179] 腹内压增加,伴急性失偿性心力衰竭;和

[0180] 严重创伤是ICU住院的主要原因且可能在招募后入住ICU 48小时;

[0181] 研究群体3:大约300名患者

[0182] 预期住院期间配备急性护理设备(ICU或ED),具有已知的急性肾损伤的危险因素(例如,败血症、低血压/休克(休克=收缩BP<90mmHg和/或需血管加压支持以维持MAP>60mmHg和/或文献记载的SBP下降>40mmHg)、大创伤、出血或大手术);和/或预期招募后入住到ICU至少24小时。

[0183] 排除标准

[0184] 已知怀孕;

[0185] 入收容院的个体;

[0186] 先前肾移植;

[0187] 招募前已知肾功能急性恶化(例如,任何类别的RIFLE标准);

[0188] 招募前5天内接受透析(急性或慢性)或招募时急需透析;

[0189] 已知感染人类免疫缺陷病毒(HIV)或肝炎病毒;

[0190] 仅满足上述的SBP<90mmHg纳入标准,按主治医师或首席研究者的意见不具有休克。

[0191] 提供同意后书后,收集每个患者的EDTA抗凝血样(10mL)和尿样(25-30mL)。然后在施用造影剂(如适用)后4(±0.5)和8(±1)小时;在招募后12(±1)、24(±2)和48(±2)小时收集血样和尿样,此后在患者住院期间,每天进行收集,收集到第7天至第14天。通过直接静脉穿刺或通过其它可利用的静脉通路(例如现有的股鞘、中央静脉管、外周静脉管或喉癌锁(hep-lock))收集血液。将这些研究血样在临床地点加工成血浆、冷冻并运送到Astute Medical, Inc., San Diego, CA。将研究尿样冷冻并运送到Astute Medical, Inc。

[0192] 实施例4:免疫测定形式

[0193] 利用标准夹心酶免疫测定技术来测量分析物。将结合分析物的第一抗体固定在96孔聚苯乙烯微孔板的孔中。将分析物标准物和测试样本移液至合适的孔中,且通过固定的抗体结合存在的任何分析物。洗掉任何未结合物质后,将结合分析物的辣根过氧化物酶配合的第二抗体添加到孔中,从而与分析物(如果存在)和第一抗体形成夹心复合物。在洗涤以移除任何未结合的抗体-酶试剂后,将包含四甲基联苯胺和过氧化氢的底物溶液添加到孔中。按与样本中所存在的分析物的量成比例地产生颜色。停止发色并在540nm或570nm下测量颜色强度。通过与由分析物标准物确定的标准曲线进行比较来确定测试样本的分析物浓度。

[0194] 实施例5表面上健康的捐赠者和慢性疾病患者的样本

[0195] 不患有已知的慢性或急性疾病的捐赠者(“表面上健康的捐赠者”)的人尿样购自两个供应商(Golden West Biologicals, Inc., 27625 Commerce Center Dr., Temecula, CA 92590和Virginia Medical Research, Inc., 915 First Colonial Rd., Virginia Beach, VA 23454)。在低于-20℃下运送尿样并冷冻储藏。供应商提供每个捐赠者的个人资料,包括性别、种族(黑人/白人)、吸烟状况和年龄。

[0196] 患有多种慢性疾病的捐赠者(“慢性疾病患者”)的人尿样购自Virginia Medical Research, Inc., 915 First Colonial Rd., Virginia Beach, VA 23454, 慢性疾病包括充血性心力衰竭、冠状动脉疾病、慢性肾病、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病和高血压。在低于-20℃下运送尿样并冷冻储藏。供应商提供每个个体捐赠者的病例报告,包括年龄、性别、种族(黑

人/白人)、吸烟状况和酒精饮用、身高、体重、慢性疾病诊断、目前药物治疗和先前的手术。

[0197] 实施例6肾损伤标记物用于评价患者肾状态的用途

[0198] 以下研究招募重症监护病房(ICU)患者。每个患者根据招募7天内达到按RIFLE标准确定的最大阶段而分为无损伤(0)、有损伤危险(R)、损伤(I)和衰竭(F)。在以下时刻对每个患者收集EDTA抗凝血样(10mL)和尿样(25-30mL):招募时,在施用造影剂(如适用)后4(± 0.5)和8(± 1)小时,在招募后12(± 1)、24(± 2)、和48(± 2)小时,以及此后在患者住院期间,每天进行收集,收集到第7天至第14天。利用市售分析试剂,通过标准免疫测定法分别测量所收集尿样和血样中血浆成分的免疫球蛋白A、金属蛋白酶抑制剂A、以及血栓调节蛋白。浓度以如下方式报导:选自免疫球蛋白A-ng/mL、金属蛋白酶抑制剂4-pg/mL、和血栓调节蛋白-pg/mL的一或多种生物标记物。

[0199] 根据以下每个表格的介绍来确定两队列。在下表中,时间“最大阶段前”表示收集样本的时间(相对于特定患者达到按该组所定义的最低疾病阶段的时间),分成 ± 12 小时的三个组。例如,两队列使用0对R、I、F的“前24小时”意指达到阶段R(或I,如果无样本处于R,或F,如果无样本处于R或I)前24小时(± 12 小时)。

[0200] 产生每种所测定的生物标记物的接收器操作特征(ROC)曲线,并确定每个ROC曲线下的面积(AUC)。队列2中的患者还根据定为队列2的原因而分开,如根据血清肌酐测量值(sCr)、根据排尿量(UO)或根据血清肌酐测量值或排尿量。采用上述相同实例(0对R、I、F),对于仅根据血清肌酐测量值定为阶段R、I或F的那些患者,阶段0队列可包括根据排尿量定为阶段R、I或F的患者;对于仅根据排尿量定为阶段R、I或F的那些患者,阶段0队列可包括根据血清肌酐测量值定为阶段R、I或F的患者;对于根据血清肌酐测量值或排尿量定为阶段R、I或F的那些患者,阶段0队列仅含有血清肌酐测量值和排尿量为阶段0的患者。此外,在数据中,对于根据血清肌酐测量值或排尿量判定的患者,采用产生最严重RIFLE阶段的判定方法。

[0201] 利用ROC分析来确定区别队列1与队列2的能力。SE是AUC的标准误差,n是样本或个体患者的数量(示出为“pts”)。标准误差计算如Hanley, J.A., 和McNeil, B.J., The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve中所述。Radiology (1982) 143:29-36;p值是利用双尾Z测试计算并且在表1-6中以 $p < 0.05$ 以及在表7-14中以 $p < 0.10$ 报导。AUC < 0.5 表示用于比较的阴向标记物,AUC > 0.5 表示用于比较的阳向标记物。

[0202] 选择各种阈值(或“截止值”)浓度,并确定用于区别队列1与队列2的相关敏感性和特异性。OR是对特定截止值浓度计算的比值比,95%CI是比值比的置信区间。

[0203] 表1:从队列1(患者进展未超越RIFLE阶段0)所收集尿样以及队列2在达到阶段R、I或F前的0、24小时及48小时自受试者所收集的尿样中的标记物浓度的比较。

[0204] 血栓调节蛋白

[0205]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	13800	20500	13800	17700	13800	17300
平均值	16400	26200	16400	23000	16400	18300
标准偏差	11700	18400	11700	18300	11700	11800
p(t-检验)		6.8E-5		0.0052		0.47
最小值	998	1260	998	1560	998	1130
最大值	63300	74700	63300	104000	63300	53500
n (样品)	118	47	118	54	118	25
n (患者)	97	47	97	54	97	25

[0206]

仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	17500	9520	17500	17600	17500	16800
平均值	20100	15700	20100	22800	20100	15600
标准偏差	13800	17000	13800	23700	13800	7630
p(t-检验)		0.24		0.44		0.24
最小值	792	1260	792	1570	792	4520
最大值	74700	53900	74700	104000	74700	31700
n (样品)	264	14	264	19	264	13
n (患者)	159	14	159	19	159	13

[0207]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	14100	27600	14100	18500	14100	17300
平均值	16300	27900	16300	22900	16300	18400
标准偏差	11400	17500	11400	14700	11400	12300
p(t-检验)		3.5E-6		0.0026		0.42
最小值	998	4270	998	1560	998	1130
最大值	59400	74700	59400	69600	59400	53500
n (样品)	105	45	105	49	105	23
n (患者)	84	45	84	49	84	23

[0208]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.65	0.34	0.70	0.61	0.48	0.64	0.56	0.43	0.56

[0209]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
SE	0.049	0.081	0.049	0.047	0.069	0.049	0.065	0.085	0.068
p	0.0020	0.054	4.9E-5	0.015	0.78	0.0039	0.37	0.39	0.36
n队列1	118	264	105	118	264	105	118	264	105
n队列2	47	14	45	54	19	49	25	13	23
截止值1	13900	5750	15000	13200	9740	13400	9100	9480	8240
敏感性1	70%	71%	71%	70%	74%	71%	72%	77%	74%
特异性1	51%	13%	55%	48%	28%	49%	33%	27%	30%
截止值2	8100	4270	9930	8240	6410	10300	8240	9260	8100
敏感性2	81%	86%	80%	81%	84%	82%	80%	85%	83%
特异性2	29%	7%	40%	30%	15%	41%	30%	25%	30%
截止值3	5520	3600	6410	6280	4500	6280	4500	8240	2680
敏感性3	91%	93%	91%	91%	95%	92%	92%	92%	91%
特异性3	15%	5%	18%	19%	8%	17%	8%	22%	4%
截止值4	20500	24600	20700	20500	24600	20700	20500	24600	20700
敏感性4	49%	14%	56%	44%	26%	47%	44%	8%	43%
特异性4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
截止值5	24800	30400	24400	24800	30400	24400	24800	30400	24400
敏感性5	49%	14%	56%	35%	21%	43%	16%	8%	17%
特异性5	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%
截止值6	32500	38200	29400	32500	38200	29400	32500	38200	29400
敏感性6	34%	14%	44%	19%	16%	29%	12%	0%	17%
特异性6	91%	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%	90%
OR四分位数2	0.73	0.50	1.1	1.3	1.0	1.7	1.2	4.2	1.3
P值	0.58	0.58	0.82	0.61	1.0	0.31	0.76	0.20	0.72
OR四分位数2的95% CI	0.24	0.044	0.37	0.48	0.28	0.59	0.31	0.46	0.31
	2.2	5.6	3.6	3.5	3.6	5.1	5.1	39	5.3
OR四分位数3	1.0	2.1	0.83	2.0	0.79	2.0	2.6	6.6	1.6
P值	1.0	0.41	0.76	0.15	0.73	0.19	0.15	0.085	0.49
OR四分位数3的95% CI	0.35	0.36	0.25	0.77	0.20	0.70	0.71	0.77	0.41
	2.8	12	2.8	5.3	3.1	5.9	9.3	56	6.4
OR四分位数4	3.9	3.8	7.3	3.0	1.0	4.2	1.9	2.1	2.3
P值	0.0052	0.10	2.1E-4	0.024	0.98	0.0064	0.36	0.56	0.21
OR四分位数4的95% CI	1.5	0.77	2.6	1.2	0.28	1.5	0.50	0.18	0.62
	10	19	21	7.7	3.7	12	7.1	23	8.7

[0210]

免疫球蛋白A

[0211]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	733	1220	733	1520	733	1130
平均值	1910	1970	1910	2200	1910	1530
标准偏差	5540	2460	5540	2730	5540	1800
p(t-检验)		0.92		0.63		0.67
最小值	1.00E-9	68.3	1.00E-9	46.6	1.00E-9	79.2
最大值	96900	14200	96900	18500	96900	9330
n (样品)	366	74	366	88	366	41
n (患者)	195	74	195	88	195	41

[0212]

仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	913	950	913	1680	913	1200
平均值	1800	2120	1800	2780	1800	1920
标准偏差	4050	2840	4050	3670	4050	2240
p(t-检验)		0.67		0.15		0.89
最小值	1.00E-9	68.3	1.00E-9	86.8	1.00E-9	121
最大值	96900	14200	96900	18500	96900	8110
n (样品)	753	29	753	37	753	23
n (患者)	295	29	295	37	295	23

[0213]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	747	1590	747	1650	747	1340
平均值	2040	2300	2040	2460	2040	1650
标准偏差	6090	2570	6090	2850	6090	1770
p(t-检验)		0.74		0.57		0.71
最小值	7.57	230	7.57	46.6	7.57	79.2
最大值	96900	14200	96900	18500	96900	9330
n (样品)	294	64	294	74	294	35
n (患者)	130	64	130	74	130	35

[0214]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.60	0.55	0.65	0.60	0.60	0.63	0.54	0.52	0.58
SE	0.037	0.056	0.040	0.035	0.050	0.038	0.048	0.062	0.053
p	0.0064	0.37	2.4E-4	0.0028	0.039	5.8E-4	0.40	0.72	0.16
n队列1	366	753	294	366	753	294	366	753	294
n队列2	74	29	64	88	37	74	41	23	35

[0215]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
截止值1	744	657	821	572	644	657	549	350	771
敏感性1	70%	72%	70%	70%	70%	70%	71%	74%	71%
特异性1	51%	39%	53%	45%	38%	48%	43%	22%	51%
截止值2	485	465	724	412	538	510	310	310	657
敏感性2	81%	83%	81%	81%	81%	81%	80%	83%	80%
特异性2	38%	29%	50%	34%	34%	37%	24%	18%	48%
截止值3	269	118	378	317	185	348	173	191	192
敏感性3	91%	93%	91%	91%	92%	91%	90%	91%	91%
特异性3	20%	6%	30%	25%	10%	26%	11%	11%	12%
截止值4	1530	1760	1610	1530	1760	1610	1530	1760	1610
敏感性4	45%	34%	50%	50%	49%	51%	32%	39%	31%
特异性4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
截止值5	2210	2610	2560	2210	2610	2560	2210	2610	2560
敏感性5	27%	28%	28%	36%	32%	36%	12%	17%	14%
特异性5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
截止值6	4780	4130	4820	4780	4130	4820	4780	4130	4820
敏感性6	9%	14%	11%	11%	16%	11%	7%	17%	6%
特异性6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR四分	1.4	1.6	2.5	2.2	1.5	2.2	0.53	0.42	0.82
位数2	0.41	0.41	0.068	0.034	0.44	0.065	0.27	0.21	0.76
P值	0.62	0.52	0.93	1.1	0.53	0.95	0.17	0.11	0.24
OR四分	3.3	5.0	7.0	4.7	4.3	5.3	1.6	1.6	2.8
位数2的									
95% CI									
OR四分	2.6	1.2	4.3	1.6	1.2	2.2	1.9	1.0	2.8
位数3	0.013	0.76	0.0031	0.24	0.78	0.065	0.15	1.0	0.041
P值	1.2	0.36	1.6	0.73	0.39	0.95	0.80	0.34	1.0
OR四分	5.7	4.0	11	3.5	3.6	5.3	4.5	2.9	7.7
位数3的									
95% CI									
OR四分	2.4	2.0	4.7	3.6	2.6	4.2	1.2	0.85	1.5
位数4	0.028	0.20	0.0014	5.3E-4	0.052	5.2E-4	0.65	0.78	0.43
P值	1.1	0.69	1.8	1.7	0.99	1.9	0.49	0.28	0.52
OR四分	5.2	6.1	12	7.4	6.9	9.6	3.1	2.6	4.5
位数4的									
95% CI									

[0216]

金属蛋白酶抑制剂4

[0217]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	5.10	9.33	5.10	10.0	5.10	1.80
平均值	96.3	28.6	96.3	75.3	96.3	62.9

[0218]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
标准偏差	1310	87.1	1310	301	1310	321
p(t-检验)		0.66		0.88		0.87
最小值	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9
最大值	24700	621	24700	2510	24700	2060
n (样品)	368	75	368	91	368	41
n (患者)	196	75	196	91	196	41

[0219]

仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	5.74	5.10	5.74	10.1	5.74	1.80
平均值	61.2	47.5	61.2	72.8	61.2	67.1
标准偏差	922	120	922	147	922	254
p(t-检验)		0.94		0.94		0.98
最小值	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9
最大值	24700	621	24700	609	24700	1230
n (样品)	760	29	760	37	760	23
n (患者)	297	29	297	37	297	23

[0220]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列1	队列2	队列1
中值	4.41	9.96	4.41	11.9	4.41	5.06
平均值	117	32.7	117	86.0	117	77.1
标准偏差	1460	92.6	1460	326	1460	347
p(t-检验)		0.64		0.85		0.87
最小值	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9
最大值	24700	621	24700	2510	24700	2060
n (样品)	297	65	297	77	297	35
n (患者)	132	65	132	77	132	35

[0221]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.54	0.52	0.58	0.58	0.58	0.61	0.47	0.50	0.53
SE	0.037	0.055	0.040	0.034	0.050	0.037	0.048	0.061	0.052
p	0.31	0.70	0.045	0.023	0.099	0.0028	0.55	0.98	0.57
n队列1	368	760	297	368	760	297	368	760	297
n队列2	75	29	65	91	37	77	41	23	35
截止值1	0	0	0	0	0	1.22	0	0	0
	100%	100%	100%	100%	100%	70%	100%	100%	100%

[0222]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
敏感性1	0%	0%	0%	0%	0%	42%	0%	0%	0%
特异性1									
截止值2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
敏感性2	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
特异性2	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
截止值3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
敏感性3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
特异性3	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
截止值4	10.4	11.9	11.7	10.4	11.9	11.7	10.4	11.9	11.7
敏感性4	37%	38%	45%	44%	46%	51%	27%	43%	31%
特异性4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
截止值5	18.3	21.2	20.5	18.3	21.2	20.5	18.3	21.2	20.5
敏感性5	33%	31%	42%	34%	32%	38%	20%	30%	26%
特异性5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
截止值6	33.2	34.5	37.4	33.2	34.5	37.4	33.2	34.5	37.4
敏感性6	15%	24%	15%	21%	30%	19%	15%	17%	20%
特异性6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR四分	0.81	0.49	0.099	0.78	4.6	0.30	0.43	0.086	0.20
位数2	0.56	0.20	2.8E-4	0.47	0.019	0.0066	0.13	0.019	0.016
P值	0.39	0.16	0.029	0.39	1.3	0.13	0.14	0.011	0.055
OR四分	1.7	1.5	0.34	1.5	16	0.72	1.3	0.67	0.74
位数2的									
95% CI									
OR四分	0.69	0.29	0.45	0.68	1.7	0.62	2.7	0.26	0.74
位数3	0.33	0.063	0.041	0.28	0.48	0.20	0.011	0.041	0.50
P值	0.33	0.078	0.21	0.33	0.40	0.30	1.3	0.071	0.30
OR四分	1.5	1.1	0.97	1.4	7.1	1.3	5.9	0.95	1.8
位数3的									
95% CI									
OR四分	1.5	1.1	1.2	1.8	5.7	1.7	0	0.71	0.65
位数4	0.26	0.83	0.54	0.053	0.0064	0.12	na	0.48	0.36
P值	0.76	0.46	0.64	0.99	1.6	0.88	na	0.28	0.26
OR四分	2.8	2.7	2.4	3.4	20	3.2	na	1.8	1.6
位数4的									
95% CI									

[0223] 表2:从队列1(患者进展未超越RIFLE阶段0或R)所收集尿样以及队列2在达到阶段I或F前的0、24小时及48小时自受试者所收集的尿样中的标记物浓度的比较。

[0224] 血栓调节蛋白

[0225]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	15800	20900	15800	20500	15800	16000
平均值	18900	24000	18900	24500	18900	16700
标准偏差	13700	14100	13700	19500	13700	11400
p(t-检验)		0.088		0.036		0.53
最小值	998	792	998	4340	998	3280
最大值	69600	44300	69600	104000	69600	41300
n (样品)	246	23	246	33	246	17
n (患者)	159	23	159	33	159	17

[0226]

仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	nd	nd	16700	19100	16700	17800
平均值	nd	nd	19500	35300	19500	22800
标准偏差	nd	nd	13500	36900	13500	16000
p(t-检验)	nd	nd		0.0075		0.53
最小值	nd	nd	792	4340	792	4520
最大值	nd	nd	74700	104000	74700	47800
n (样品)	nd	nd	316	6	316	7
n (患者)	nd	nd	187	6	187	7

[0227]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	16300	22800	16300	21700	16300	16800
平均值	19100	24600	19100	22900	19100	17800
标准偏差	13900	13600	13900	14000	13900	11100
p(t-检验)		0.074		0.17		0.72
最小值	998	792	998	4810	998	3280
最大值	69600	44300	69600	74700	69600	41300
n (样品)	215	23	215	30	215	16
n (患者)	133	23	133	30	133	16

[0228]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.61	nd	0.62	0.61	0.60	0.60	0.46	0.56	0.49
SE	0.065	nd	0.065	0.055	0.12	0.058	0.074	0.11	0.075
p	0.080	nd	0.057	0.050	0.43	0.076	0.63	0.62	0.92
n队列1	246	nd	215	246	316	215	246	316	215
n队列2	23	nd	23	33	6	30	17	7	16

[0229]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
截止值1	13700	nd	13900	16100	14800	18100	9740	15000	12800
敏感性1	74%	nd	74%	73%	83%	70%	71%	71%	75%
特异性1	45%	nd	43%	51%	43%	56%	33%	44%	41%
截止值2	12900	nd	13000	12800	14800	12800	4500	9740	6280
敏感性2	83%	nd	83%	82%	83%	80%	82%	86%	81%
特异性2	42%	nd	41%	42%	43%	41%	7%	29%	15%
截止值3	6240	nd	6240	5250	4270	6410	3280	4500	3280
敏感性3	91%	nd	91%	91%	100%	90%	94%	100%	94%
特异性3	15%	nd	14%	10%	7%	15%	3%	8%	4%
截止值4	22100	nd	22200	22100	24000	22200	22100	24000	22200
敏感性4	48%	nd	52%	42%	33%	47%	35%	29%	38%
特异性4	70%	nd	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
截止值5	28400	nd	28400	28400	29700	28400	28400	29700	28400
敏感性5	43%	nd	43%	21%	33%	23%	18%	29%	19%
特异性5	80%	nd	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
截止值6	37900	nd	38800	37900	38000	38800	37900	38000	38800
敏感性6	26%	nd	22%	12%	33%	7%	6%	29%	6%
特异性6	90%	nd	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR四分	1.3	nd	2.5	1.5	0.99	1.3	2.1	2.0	1.7
位数2	0.73	nd	0.21	0.53	0.99	0.73	0.31	0.57	0.47
P值	0.33	nd	0.61	0.41	0.061	0.32	0.50	0.18	0.39
OR四分	5.0	nd	10	5.7	16	5.0	8.8	23	7.6
位数2的									
95% CI									
OR四分	1.0	nd	1.0	4.1	2.0	3.5	1.0	2.0	1.4
位数3	1.0	nd	1.0	0.019	0.57	0.040	1.0	0.57	0.70
P值	0.24	nd	0.19	1.3	0.18	1.1	0.19	0.18	0.29
OR四分	4.2	nd	5.2	13	23	12	5.1	23	6.4
位数3的									
95% CI									
OR四分	2.7	nd	3.7	2.4	2.0	2.4	1.8	2.0	1.4
位数4	0.11	nd	0.055	0.16	0.57	0.16	0.46	0.57	0.68
P值	0.81	nd	0.97	0.70	0.18	0.70	0.40	0.18	0.30
OR四分	9.1	nd	14	8.2	23	8.3	7.6	23	6.5
位数4的									
95% CI									

[0230]

免疫球蛋白A

[0231]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	801	1910	801	2620	801	1400
平均值	1710	2680	1710	3390	1710	2220

[0232]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
标准偏差	4190	2640	4190	3400	4190	2450
p(t-检验)		0.16		0.0074		0.54
最小值	1.00E-9	82.4	1.00E-9	152	1.00E-9	54.7
最大值	96900	14200	96900	18500	96900	9330
n (样品)	686	38	686	47	686	26
n (患者)	282	38	282	47	282	26

[0233]

仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	924	2310	924	3170	924	2560
平均值	1860	4420	1860	4200	1860	3620
标准偏差	4680	4180	4680	4790	4680	3940
p(t-检验)		0.10		0.074		0.18
最小值	1.00E-9	866	1.00E-9	186	1.00E-9	121
最大值	96900	14200	96900	18500	96900	13100
n (样品)	896	9	896	13	896	13
n (患者)	334	9	334	13	334	13

[0234]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	866	1710	866	2610	866	1820
平均值	1890	2600	1890	3430	1890	2580
标准偏差	4740	2640	4740	3530	4740	2520
p(t-检验)		0.38		0.042		0.49
最小值	7.57	82.4	7.57	152	7.57	54.7
最大值	96900	14200	96900	18500	96900	9330
n (样品)	551	35	551	41	551	22
n (患者)	201	35	201	41	201	22

[0235]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.69	0.80	0.67	0.73	0.72	0.72	0.59	0.65	0.65
SE	0.049	0.089	0.051	0.043	0.081	0.046	0.060	0.083	0.065
p	6.1E-5	6.9E-4	0.0013	8.8E-8	0.0076	1.2E-6	0.13	0.071	0.025
n队列1	686	896	551	686	896	551	686	896	551
n队列2	38	9	35	47	13	41	26	13	22
截止值1	1210	2110	1000	1700	918	1690	572	573	932
	71%	78%	71%	70%	77%	71%	73%	77%	73%

[0236]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
敏感性1	62%	75%	53%	73%	50%	71%	38%	34%	52%
特异性1									
截止值2	860	1500	860	918	878	1050	499	499	650
敏感性2	82%	89%	80%	81%	85%	80%	81%	85%	82%
特异性2	52%	64%	50%	54%	48%	54%	33%	29%	40%
截止值3	479	864	479	344	344	561	169	169	344
敏感性3	92%	100%	91%	91%	92%	90%	92%	92%	91%
特异性3	32%	48%	29%	23%	20%	35%	9%	9%	21%
截止值4	1550	1760	1660	1550	1760	1660	1550	1760	1660
敏感性4	58%	78%	51%	70%	69%	71%	50%	62%	55%
特异性4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
截止值5	2170	2590	2470	2170	2590	2470	2170	2590	2470
敏感性5	47%	44%	40%	60%	62%	51%	35%	46%	27%
特异性5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
截止值6	4020	4290	4130	4020	4290	4130	4020	4290	4130
敏感性6	18%	33%	17%	28%	31%	20%	19%	23%	23%
特异性6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR四分	1.3	>1.0	1.7	0.59	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
位数2	0.70	<1.00	0.48	0.48	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
P值	0.30	>0.062	0.39	0.14	0.14	0.25	0.28	0.14	0.20
OR四分	6.1	na	7.2	2.5	7.2	4.1	3.5	7.2	5.0
位数2的									
95% CI									
OR四分	4.2	>2.0	3.5	2.3	0.50	2.3	1.2	0.50	2.4
位数3	0.028	<0.57	0.061	0.13	0.57	0.17	0.76	0.57	0.21
P值	1.2	>0.18	0.94	0.77	0.045	0.70	0.36	0.045	0.61
OR四分	15	na	13	6.7	5.5	7.7	4.0	5.5	9.5
位数3的									
95% CI									
OR四分	7.0	>6.1	6.2	6.4	4.1	7.0	2.1	4.1	3.1
位数4	0.0021	<0.094	0.0041	1.9E-4	0.077	4.6E-4	0.20	0.077	0.094
P值	2.0	>0.73	1.8	2.4	0.86	2.4	0.69	0.86	0.82
OR四分	24	na	22	17	19	21	6.2	19	12
位数4的									
95% CI									

[0237]

金属蛋白酶抑制剂4

[0238]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	5.10	13.0	5.10	17.5	5.10	9.96
平均值	62.4	38.8	62.4	112	62.4	65.7
标准偏差	961	103	961	380	961	238

[0239]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
p(t-检验)		0.88		0.73		0.99
最小值	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9
最大值	24700	621	24700	2510	24700	1230
n (样品)	693	38	693	47	693	26
n (患者)	285	38	285	47	285	26

[0240]

仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	5.89	23.2	5.89	17.1	5.89	1.80
平均值	56.6	127	56.6	67.7	56.6	65.5
标准偏差	846	222	846	165	846	137
p(t-检验)		0.80		0.96		0.97
最小值	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9
最大值	24700	621	24700	609	24700	489
n (样品)	904	9	904	13	904	13
n (患者)	337	9	337	13	337	13

[0241]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	5.10	15.9	5.10	17.5	5.10	14.2
平均值	74.9	41.0	74.9	125	74.9	79.5
标准偏差	1070	107	1070	405	1070	258
p(t-检验)		0.85		0.76		0.98
最小值	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9
最大值	24700	621	24700	2510	24700	1230
n (样品)	558	35	558	41	558	22
n (患者)	204	35	204	41	204	22

[0242]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.64	0.72	0.64	0.70	0.67	0.68	0.57	0.55	0.65
SE	0.050	0.097	0.052	0.044	0.083	0.047	0.059	0.083	0.065
p	0.0062	0.023	0.0063	8.6E-6	0.046	2.0E-4	0.22	0.57	0.025
n队列1	693	904	558	693	904	558	693	904	558
n队列2	38	9	35	47	13	41	26	13	22
截止值I	9.70	19.1	9.95	10.1	5.09	9.47	0	0	9.14
敏感性I	71%	78%	71%	70%	77%	73%	100%	100%	73%
特异性I	63%	76%	61%	65%	46%	60%	0%	0%	58%

[0243]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
截止值2	0	0	0	5.09	4.93	0	0	0	0
敏感性2	100%	100%	100%	81%	85%	100%	100%	100%	100%
特异性2	0%	0%	0%	49%	45%	0%	0%	0%	0%
截止值3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
敏感性3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
特异性3	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
截止值4	11.3	13.1	13.5	11.3	13.1	13.5	11.3	13.1	13.5
敏感性4	50%	78%	51%	66%	62%	61%	42%	38%	50%
特异性4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
截止值5	21.2	22.9	22.9	21.2	22.9	22.9	21.2	22.9	22.9
敏感性5	37%	56%	26%	45%	31%	46%	27%	38%	36%
特异性5	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%	80%
截止值6	36.8	37.4	39.4	36.8	37.4	39.4	36.8	37.4	39.4
敏感性6	18%	33%	17%	23%	15%	27%	19%	38%	23%
特异性6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR四分位数2	4.1	>2.0	1.7	>12	3.0	0.41	0.36	0.39	0.19
P值	0.076	<0.57	0.48	<0.019	0.34	0.21	0.14	0.27	0.14
OR四分位数2的95% CI	0.86	>0.18	0.40	>1.5	0.31	0.10	0.095	0.076	0.022
OR四分位数3	20	na	7.2	na	29	1.6	1.4	2.1	1.7
P值	5.2	>0	3.5	>14	4.1	1.8	0.86	0.20	1.2
OR四分位数3的95% CI	0.035	<na	0.061	<0.011	0.21	0.25	0.78	0.14	0.76
P值	1.1	>na	0.94	>1.8	0.45	0.67	0.31	0.023	0.36
OR四分位数4	24	na	13	na	37	4.6	2.4	1.7	4.1
P值	9.8	>7.2	6.2	>26	5.1	2.9	0.99	1.00	2.1
OR四分位数4的95% CI	0.0024	<0.066	0.0041	<0.0015	0.14	0.019	0.99	0.99	0.19
P值	2.2	>0.88	1.8	>3.5	0.59	1.2	0.36	0.28	0.69
OR四分位数4的95% CI	43	na	22	na	44	7.2	2.7	3.5	6.2

[0244] 表3:队列1 (患者到达但进展未超越RIFLE阶段R) 到达阶段R的12小时内所收集尿样以及从队列2 (患者到达RIFLE阶段I或F) 所收集尿样中的标记物浓度的比较。

[0245] 免疫球蛋白A

[0246]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	1220	1830	939	3190	1330	1810
平均值	1600	2620	1620	3020	1760	2500
标准偏差	1520	2500	1660	2070	1530	2660
p(t-检验)		0.010		0.037		0.12
最小值	68.3	179	68.3	277	142	179
最大值	7410	13100	6000	6000	7410	13100
n (样品)	76	33	29	10	61	23
n (患者)	76	33	29	10	61	23

[0247]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.64	0.69	0.59
SE	0.060	0.10	0.071
p	0.016	0.062	0.19
n队列1	76	29	61
n队列2	33	10	23
截止值1	882	2690	918
敏感性1	73%	70%	74%
特异性1	46%	83%	38%
截止值2	631	631	779
敏感性2	82%	80%	83%
特异性2	29%	34%	33%
截止值3	457	277	457
敏感性3	91%	90%	91%
特异性3	22%	24%	16%
截止值4	1870	1630	1890
敏感性4	45%	70%	39%
特异性4	71%	72%	70%
截止值5	2410	2690	2640
敏感性5	45%	70%	39%
特异性5	80%	83%	80%
截止值6	3730	4660	3730
敏感性6	27%	20%	17%
特异性6	91%	93%	90%
OR四分位数2	1.2	0.39	1.3
P值	0.75	0.48	0.71
OR四分位数2的95% CI	0.35 4.3	0.029 5.2	0.30 5.8
OR四分位数3	0.80	0.88	1.3
P值	0.74	0.91	0.71
	0.21	0.096	0.30

[0248]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
OR四分位数3的95% CI	3.0	8.0	5.8
OR四分位数4	4.0	3.5	3.2
P值	0.020	0.22	0.10
OR四分位数4的95% CI	1.3 13	0.47 26	0.79 13

[0249] 金属蛋白酶抑制剂4

[0250]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	1.00E-9	13.4	1.00E-9	13.2	6.87	10.1
平均值	15.2	33.4	24.9	40.0	16.0	37.2
标准偏差	32.3	74.2	46.8	58.6	27.3	87.5
p(t-检验)		0.072		0.41		0.090
最小值	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9
最大值	190	423	190	180	151	423
n (样品)	78	34	30	10	62	24
n (患者)	78	34	30	10	62	24

[0251]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.65	0.68	0.58
SE	0.058	0.10	0.070
p	0.0079	0.080	0.23
n队列1	78	30	62
n队列2	34	10	24
截止值1	5.50	5.10	3.86
敏感性1	71%	70%	71%
特异性1	58%	60%	47%
截止值2	0	1.30	0
敏感性2	100%	90%	100%
特异性2	0%	60%	0%
截止值3	0	1.30	0
敏感性3	100%	90%	100%
特异性3	0%	60%	0%
截止值4	10.9	9.95	20.9
敏感性4	50%	50%	38%
特异性4	71%	70%	71%
截止值5	21.2	45.5	23.3
敏感性5	41%	20%	38%
特异性5	81%	80%	81%

[0252]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
截止值6	43.3	71.4	39.9
敏感性6	12%	20%	17%
特异性6	91%	90%	90%
OR四分位数2	>18	>2.5	0.94
P值	<0.0078	<0.49	0.93
OR四分位数2的95% CI	>2.1 na	>0.19 na	0.23 3.9
OR四分位数3	>16	>15	1.0
P值	<0.012	<0.028	1.0
OR四分位数3的95% CI	>1.8 na	>1.3 na	0.24 4.1
OR四分位数4	>24	>2.5	2.2
P值	<0.0033	<0.49	0.24
OR四分位数4的95% CI	>2.9 na	>0.19 na	0.59 8.3

[0253] 表4:从队列1(患者进展未超越RIFLE阶段0)所收集尿样中最大标记物浓度与队列2自招募至达到阶段F前0、24小时、以及48小时期间从受试者所收集尿样中最大值的比较。

[0254] 血栓调节蛋白

[0255]	sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
		队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
	中值	13900	24200	13900	24200	13900	23800
	平均值	17000	26800	17000	26600	17000	25100
	标准偏差	12100	14100	12100	14300	12100	9300
	p(t-检验)		0.010		0.012		0.084
	最小值	2210	2090	2210	2090	2210	14900
	最大值	63300	50700	63300	50700	63300	40600
	n(样品)	97	12	97	12	97	7
	n(患者)	97	12	97	12	97	7

[0256]	仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
		队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
	中值	19300	22600	19300	21300	nd	nd
	平均值	22500	26800	22500	26300	nd	nd
	标准偏差	15300	19200	15300	19500	nd	nd
	p(t-检验)		0.50		0.55	nd	nd
	最小值	2210	2090	2210	2090	nd	nd

[0257]	仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
		队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
	最大值	74700	50700	74700	50700	nd	nd
	n(样品)	159	6	159	6	nd	nd
	n(患者)	159	6	159	6	nd	nd

[0258]	仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
		队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
	中值	14400	26100	14400	26100	14400	25700
	平均值	17100	29600	17100	29600	17100	26800
	标准偏差	11900	10200	11900	10200	11900	8920
	p(t-检验)		0.0050		0.0050		0.052
	最小值	2210	19100	2210	19100	2210	16000
	最大值	59400	47800	59400	47800	59400	40600
	n(样品)	84	8	84	8	84	6
	n(患者)	84	8	84	8	84	6

[0259]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.73	0.56	0.81	0.72	0.55	0.81	0.75	nd	0.79
SE	0.086	0.12	0.094	0.087	0.12	0.094	0.11	nd	0.11
p	0.0091	0.61	8.2E-4	0.013	0.67	8.2E-4	0.020	nd	0.012
n队列1	97	159	84	97	159	84	97	nd	84
n队列2	12	6	8	12	6	8	7	nd	6
截止值1	18900	14800	22200	18900	14800	22200	19900	nd	19900
敏感性1	75%	83%	75%	75%	83%	75%	71%	nd	83%
特异性1	65%	39%	76%	65%	38%	76%	69%	nd	68%
截止值2	16800	14800	19900	14800	14800	19900	15900	nd	19900
敏感性2	83%	83%	88%	83%	83%	88%	86%	nd	83%
特异性2	63%	39%	68%	55%	38%	68%	59%	nd	68%
截止值3	14800	0	18100	14800	0	18100	14800	nd	15900
敏感性3	92%	100%	100%	92%	100%	100%	100%	nd	100%
特异性3	55%	0%	62%	53%	0%	62%	55%	nd	57%
截止值4	20500	28400	20700	20500	28400	20700	20500	nd	20700
敏感性4	58%	33%	75%	58%	33%	75%	57%	nd	67%
特异性4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	nd	70%
截止值5	25700	33700	25600	25700	33700	25600	25700	nd	25600
敏感性5	42%	33%	50%	42%	33%	50%	43%	nd	50%
特异性5	80%	81%	81%	80%	81%	81%	80%	nd	81%
截止值6	33200	44300	32500	33200	44300	32500	33200	nd	32500
敏感性6	25%	33%	38%	25%	33%	38%	14%	nd	33%
	91%	91%	90%	91%	91%	90%	91%	nd	90%

[0260]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
特异性6									
OR四分	0	2.1	>0	1.0	2.1	>0	>0	nd	>0
位数2	na	0.56	<na	1.0	0.56	<na	<na	nd	<na
P值	na	0.18	>na	0.059	0.18	>na	>na	nd	>na
OR四分	na	24	na	17	24	na	na	nd	na
位数2的									
95% CI									
OR四分	5.9	1.0	>3.4	4.5	1.0	>3.4	>4.7	nd	>3.5
位数3	0.12	1.0	<0.30	0.19	1.0	<0.30	<0.18	nd	<0.30
P值	0.64	0.060	>0.33	0.47	0.060	>0.33	>0.49	nd	>0.33
OR四分	54	17	na	43	17	na	na	nd	na
位数3的									
95% CI									
OR四分	7.1	2.0	>6.4	7.1	2.0	>6.4	>3.4	nd	>3.3
位数4	0.080	0.58	<0.10	0.080	0.58	<0.10	<0.30	nd	<0.32
P值	0.79	0.17	>0.68	0.79	0.17	>0.68	>0.33	nd	>0.32
OR四分	63	23	na	63	23	na	na	nd	na
位数4的									
95% CI									

[0261]

免疫球蛋白A

[0262]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	853	4060	853	4040	853	3130
平均值	2340	5270	2340	5060	2340	3860
标准偏差	7330	4310	7330	4330	7330	2550
p(t-检验)		0.073		0.096		0.50
最小值	1.00E-9	120	1.00E-9	120	1.00E-9	567
最大值	96900	18500	96900	18500	96900	8110
n (样品)	195	21	195	21	195	11
n (患者)	195	21	195	21	195	11

[0263]

仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	1280	4060	1280	4040	1280	2670
平均值	2550	5920	2550	4720	2550	2610
标准偏差	6110	5500	6110	4930	6110	1320
p(t-检验)		0.073		0.25		0.98
最小值	1.00E-9	120	1.00E-9	120	1.00E-9	567
最大值	96900	18500	96900	18500	96900	4060

[0264]

仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
n (样品)	295	11	295	11	295	6
n (患者)	295	11	295	11	295	6

[0265]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	946	6000	946	4060	946	4060
平均值	2640	5890	2640	5720	2640	4120
标准偏差	8830	4830	8830	4880	8830	2770
p(t-检验)		0.16		0.19		0.62
最小值	14.8	567	14.8	567	14.8	567
最大值	96900	18500	96900	18500	96900	8110
n (样品)	130	15	130	15	130	9
n (患者)	130	15	130	15	130	9

[0266]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.81	0.74	0.84	0.80	0.71	0.83	0.78	0.66	0.78
SE	0.059	0.087	0.066	0.059	0.089	0.067	0.083	0.12	0.093
p	1.5E-7	0.0054	3.2E-7	4.1E-7	0.021	9.0E-7	6.2E-4	0.19	0.0029
n队列1	195	295	130	195	295	130	195	295	130
n队列2	21	11	15	21	11	15	11	6	9
截止值1	2470	3130	2300	2470	3030	2210	2210	1890	1890
敏感性1	71%	73%	73%	71%	73%	73%	73%	83%	78%
特异性1	78%	75%	77%	78%	75%	77%	77%	63%	72%
截止值2	2210	3030	2210	1900	2210	1900	1900	1890	932
敏感性2	81%	82%	80%	81%	82%	80%	82%	83%	89%
特异性2	77%	75%	77%	74%	66%	72%	74%	63%	50%
截止值3	1530	561	1530	1530	561	1530	934	561	561
敏感性3	90%	91%	93%	90%	91%	93%	91%	100%	100%
特异性3	67%	28%	65%	67%	28%	65%	53%	28%	38%
截止值4	1610	2620	1680	1610	2620	1680	1610	2620	1680
敏感性4	86%	82%	87%	86%	73%	87%	82%	50%	78%
特异性4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
截止值5	2650	3760	2620	2650	3760	2620	2650	3760	2620
敏感性5	67%	64%	60%	67%	55%	60%	55%	33%	56%
特异性5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
截止值6	4960	6000	4780	4960	6000	4780	4960	6000	4780
敏感性6	48%	18%	53%	38%	9%	47%	36%	0%	44%
特异性6	90%	93%	90%	90%	93%	90%	90%	93%	90%
OR四分	1.0	0.99	>1.0	1.0	0.99	>1.0	>1.0	>1.0	>2.1

[0267]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
位数2	1.0	0.99	<0.98	1.0	0.99	<0.98	<1.0	<0.99	<0.56
P值	0.061	0.061	>0.062	0.061	0.061	>0.062	>0.061	>0.062	>0.18
OR四分	16	16	na	16	16	na	na	na	na
位数2的95% CI									
OR四分	5.4	2.0	>5.8	5.4	3.1	>5.8	>2.1	>3.1	>1.0
位数3	0.13	0.57	<0.12	0.13	0.33	<0.12	<0.55	<0.33	<1.0
P值	0.61	0.18	>0.64	0.61	0.31	>0.64	>0.18	>0.32	>0.060
OR四分	48	23	na	48	30	na	na	na	na
位数3的95% CI									
OR四分	19	7.5	>12	19	6.3	>12	>9.3	>2.0	>7.0
位数4	0.0057	0.063	<0.024	0.0057	0.091	<0.024	<0.039	<0.57	<0.079
P值	2.3	0.90	>1.4	2.3	0.74	>1.4	>1.1	>0.18	>0.80
OR四分	150	63	na	150	54	na	na	na	na
位数4的95% CI									

[0268] 金属蛋白酶抑制剂4

[0269]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	6.17	41.5	6.17	36.8	6.17	16.3
平均值	144	221	144	218	144	47.9
标准偏差	1760	550	1760	550	1760	54.8
p(t-检验)		0.84		0.85		0.86
最小值	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9
最大值	24700	2510	24700	2510	24700	180
n (样品)	196	21	196	21	196	11
n (患者)	196	21	196	21	196	11

[0270]

仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	10.0	41.5	10.0	23.2	10.0	15.9
平均值	120	138	120	130	120	120
标准偏差	1440	214	1440	214	1440	193
p(t-检验)		0.97		0.98		1.00
最小值	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	7.82
最大值	24700	621	24700	609	24700	489
n (样品)	297	11	297	11	297	6
n (患者)	297	11	297	11	297	6

[0271]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	7.77	48.9	7.77	48.9	7.77	43.4
平均值	207	300	207	297	207	56.1
标准偏差	2150	639	2150	639	2150	57.7
p(t-检验)		0.87		0.87		0.83
最小值	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9	1.00E-9
最大值	24700	2510	24700	2510	24700	180
n (样品)	132	15	132	15	132	9
n (患者)	132	15	132	15	132	9

[0272]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.81	0.75	0.83	0.78	0.71	0.82	0.76	0.71	0.77
SE	0.059	0.086	0.066	0.061	0.089	0.069	0.086	0.12	0.094
p	2.1E-7	0.0032	4.2E-7	3.8E-6	0.019	4.0E-6	0.0029	0.084	0.0038
n队列1	196	297	132	196	297	132	196	297	132
n队列2	21	11	15	21	11	15	11	6	9
截止值1	16.3	16.3	22.9	15.7	13.5	16.3	12.8	12.7	15.7
敏感性1	76%	73%	73%	71%	73%	73%	73%	83%	78%
特异性1	73%	64%	76%	72%	61%	68%	70%	60%	67%
截止值2	15.7	13.5	16.3	12.7	12.7	15.7	12.7	12.7	12.2
敏感性2	81%	82%	80%	81%	82%	80%	82%	83%	89%
特异性2	72%	61%	68%	69%	60%	67%	69%	60%	65%
截止值3	12.7	12.7	12.2	7.64	7.72	12.2	7.64	7.72	0
敏感性3	90%	91%	93%	90%	91%	93%	91%	100%	100%
特异性3	69%	60%	65%	53%	42%	65%	53%	42%	0%
截止值4	14.5	22.9	17.9	14.5	22.9	17.9	14.5	22.9	17.9
敏感性4	81%	55%	73%	71%	55%	60%	64%	33%	56%
特异性4	70%	71%	70%	70%	71%	70%	70%	71%	70%
截止值5	23.3	29.6	24.3	23.3	29.6	24.3	23.3	29.6	24.3
敏感性5	57%	55%	67%	52%	45%	60%	45%	33%	56%
特异性5	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%
截止值6	37.4	49.3	39.7	37.4	49.3	39.7	37.4	49.3	39.7
敏感性6	52%	36%	60%	48%	27%	60%	45%	33%	56%
特异性6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR四分位数2	>2.1	0	0	>3.2	1.0	0	>1.0	>1.0	0
P值	<0.56	na	na	<0.32	1.0	na	<1.0	<1.0	na
OR四分位数2的	>0.18	na	na	>0.32	0.061	na	>0.061	>0.061	na
	na	na	na	na	16	na	na	na	na

[0273]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
95% CI									
OR四分位数3	>6.8	4.2	4.2	>8.0	4.2	5.5	>5.4	>3.1	3.2
P值	<0.082	0.21	0.21	<0.055	0.21	0.13	<0.13	<0.33	0.33
OR四分位数3的	>0.78	0.45	0.45	>0.95	0.45	0.61	>0.61	>0.31	0.32
95% CI	na	38	40	na	38	49	na	na	32
OR四分位数4	>17	6.4	13	>14	5.3	11	>5.4	>2.0	5.5
P值	<0.0078	0.089	0.018	<0.014	0.13	0.026	<0.13	<0.57	0.13
OR四分位数4的	>2.1	0.75	1.6	>1.7	0.60	1.3	>0.61	>0.18	0.61
95% CI	na	55	110	na	46	94	na	na	50

[0274] 表5: 从队列1 (患者进展未超越RIFLE阶段0) 所收集的EDTA样品与队列2在达到阶段R、I或F前0、24小时、以及48小时自受试者所收集的EDTA样品中标记物浓度的比较。

[0275] 血栓调节蛋白

[0276]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	7030	6920	7030	7610	7030	6900
平均值	7260	7730	7260	8310	7260	8380
标准偏差	3070	3480	3070	3720	3070	3480
p(t-检验)		0.42		0.066		0.12
最小值	27.6	3260	27.6	3350	27.6	4660
最大值	17700	18700	17700	19600	17700	17500
n (样品)	105	45	105	50	105	24
n (患者)	97	45	97	50	97	24

[0277]

仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	6790	7270	6790	6950	6790	8650
平均值	7230	9510	7230	9020	7230	9880
标准偏差	2980	4990	2980	4560	2980	4140
p(t-检验)		0.010		0.026		0.0049
最小值	27.6	3350	27.6	3920	27.6	4800
最大值	19600	18700	19600	18500	19600	17500
n (样品)	246	13	246	16	246	11

[0278]

仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
n (患者)	160	13	160	16	160	11

[0279]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	7390	7780	7390	7690	7390	6920
平均值	7790	7800	7790	8520	7790	8120
标准偏差	2990	3470	2990	3730	2990	3080
p(t-检验)		0.99		0.22		0.65
最小值	1660	3260	1660	3350	1660	4660
最大值	18400	18700	18400	19600	18400	17500
n (样品)	96	40	96	44	96	21
n (患者)	84	40	84	44	84	21

[0280]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.52	0.63	0.49	0.57	0.59	0.55	0.57	0.69	0.52
SE	0.052	0.085	0.055	0.050	0.077	0.053	0.067	0.090	0.070
p	0.68	0.14	0.80	0.17	0.23	0.37	0.32	0.031	0.81
n队列1	105	246	96	105	246	96	105	246	96
n队列2	45	13	40	50	16	44	24	11	21
截止值1	5320	6270	5350	6170	5550	6260	6230	6800	6570
敏感性1	71%	77%	70%	70%	75%	70%	71%	73%	71%
特异性1	24%	43%	18%	39%	33%	35%	40%	50%	38%
截止值2	5020	5270	5100	5100	5220	5820	5020	6630	5680
敏感性2	80%	85%	80%	80%	81%	82%	83%	82%	81%
特异性2	22%	28%	17%	23%	26%	27%	22%	47%	25%
截止值3	3790	4340	4380	4720	4460	4740	4800	5680	4940
敏感性3	91%	92%	90%	90%	94%	91%	92%	91%	90%
特异性3	13%	14%	9%	20%	16%	11%	21%	35%	14%
截止值4	8220	8350	8640	8220	8350	8640	8220	8350	8640
敏感性4	36%	46%	30%	44%	44%	39%	42%	55%	33%
特异性4	70%	70%	71%	70%	70%	71%	70%	70%	71%
截止值5	9170	9590	9900	9170	9590	9900	9170	9590	9900
敏感性5	29%	46%	20%	30%	44%	27%	33%	36%	24%
特异性5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
截止值6	11000	11300	12300	11000	11300	12300	11000	11300	12300
敏感性6	13%	23%	8%	16%	25%	11%	21%	36%	5%
特异性6	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%	90%	91%
OR四分	0.85	0.98	1.1	0.85	1.7	1.3	1.8	3.1	1.3
	0.74	0.99	0.79	0.75	0.48	0.60	0.35	0.33	0.74

[0281]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
位数2	0.32	0.13	0.41	0.32	0.39	0.47	0.52	0.31	0.34
P值	2.3	7.2	3.2	2.3	7.4	3.8	6.3	31	4.7
OR四分									
位数2的									
95% CI									
OR四分	0.67	1.5	0.41	0.85	0.32	1.5	0.36	2.0	0.77
位数3	0.44	0.66	0.15	0.75	0.33	0.44	0.24	0.57	0.72
P值	0.24	0.24	0.12	0.32	0.033	0.54	0.064	0.18	0.18
OR四分	1.9	9.3	1.4	2.3	3.2	4.2	2.0	23	3.2
位数3的									
95% CI									
OR四分	1.1	3.2	1.7	1.5	2.5	1.5	2.0	5.2	1.2
位数4	0.87	0.17	0.31	0.39	0.21	0.44	0.26	0.14	0.79
P值	0.41	0.61	0.61	0.59	0.61	0.54	0.60	0.60	0.32
OR四分	2.8	16	4.6	3.8	9.9	4.2	6.9	46	4.5
位数4的									
95% CI									

[0282] 免疫球蛋白A

[0283]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	3010000	2690000	3010000	2980000	3010000	3380000
平均值	3450000	3130000	3450000	3620000	3450000	3060000
标准偏差	1860000	1580000	1860000	1970000	1860000	1260000
p(t-检验)		0.55		0.72		0.57
最小值	941000	1280000	941000	1140000	941000	840000
最大值	9300000	6440000	9300000	8610000	9300000	4670000
n (样品)	55	15	55	24	55	8
n (患者)	54	15	54	24	54	8

[0284]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	3010000	2690000	3010000	3060000	3010000	3410000
平均值	3210000	3230000	3210000	3690000	3210000	3430000
标准偏差	1600000	1570000	1600000	2000000	1600000	1620000
p(t-检验)		0.96		0.27		0.71
最小值	941000	1280000	941000	1140000	941000	840000
最大值	7760000	6440000	7760000	8610000	7760000	6370000
n (样品)	49	13	49	23	49	9
n (患者)	47	13	47	23	47	9

[0285]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.46	nd	0.50	0.53	nd	0.56	0.47	nd	0.56
SE	0.086	nd	0.091	0.071	nd	0.074	0.11	nd	0.11
p	0.68	nd	0.98	0.67	nd	0.41	0.82	nd	0.58
n队列1	55	nd	49	55	nd	49	55	nd	49
n队列2	15	nd	13	24	nd	23	8	nd	9
截止值1	2350000	nd	2350000	2570000	nd	2570000	2150000	nd	2150000
敏感性1	73%	nd	77%	71%	nd	74%	75%	nd	78%
特异性1	31%	nd	31%	42%	nd	41%	29%	nd	29%
截止值2	2040000	nd	2040000	2150000	nd	2150000	2040000	nd	2040000
敏感性2	80%	nd	85%	83%	nd	83%	88%	nd	89%
特异性2	27%	nd	27%	29%	nd	29%	27%	nd	27%
截止值3	1280000	nd	1690000	2000000	nd	2000000	0	nd	0
敏感性3	93%	nd	92%	92%	nd	91%	100%	nd	100%
特异性3	5%	nd	20%	25%	nd	24%	0%	nd	0%
截止值4	4360000	nd	4050000	4360000	nd	4050000	4360000	nd	4050000
敏感性4	20%	nd	23%	25%	nd	26%	12%	nd	33%
特异性4	71%	nd	71%	71%	nd	71%	71%	nd	71%
截止值5	4710000	nd	4380000	4710000	nd	4380000	4710000	nd	4380000
敏感性5	13%	nd	23%	21%	nd	26%	0%	nd	22%
特异性5	80%	nd	82%	80%	nd	82%	80%	nd	82%
截止值6	6010000	nd	5310000	6010000	nd	5310000	6010000	nd	5310000
敏感性6	13%	nd	15%	12%	nd	17%	0%	nd	11%
特异性6	91%	nd	92%	91%	nd	92%	91%	nd	92%
OR四分位数2	1.1	nd	0.67	2.5	nd	2.2	5.0	nd	2.0
P值	0.94	nd	0.68	0.21	nd	0.28	0.17	nd	0.59
OR四分位数2的95% CI	0.18	nd	0.095	0.60	nd	0.52	0.49	nd	0.16
OR四分位数3	2.5	nd	2.6	1.6	nd	1.8	2.1	nd	3.5
P值	0.26	nd	0.25	0.52	nd	0.46	0.55	nd	0.30
OR四分位数3的95% CI	0.51	nd	0.52	0.37	nd	0.40	0.17	nd	0.32
OR四分位数4	1.1	nd	0.67	1.6	nd	1.8	1.1	nd	3.2
P值	0.94	nd	0.68	0.52	nd	0.46	0.96	nd	0.33
OR四分位数4的95% CI	0.18	nd	0.095	0.37	nd	0.40	0.061	nd	0.30
OR四分位数5	6.2	nd	4.7	6.9	nd	7.7	19	nd	36

[0286]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
位数4的95% CI									

[0287]

金属蛋白酶抑制剂4

[0288]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	1910	2090	1910	2100	1910	1570
平均值	2160	2570	2160	2580	2160	2150
标准偏差	1130	1970	1130	1680	1130	1340
p(t-检验)		0.12		0.068		0.96
最小值	653	982	653	567	653	664
最大值	4740	13000	4740	10400	4740	5300
n (样品)	105	45	105	50	105	24
n (患者)	97	45	97	50	97	24

[0289]

仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	2020	1930	2020	2630	2020	1580
平均值	2280	3250	2280	3440	2280	2030
标准偏差	1280	3300	1280	2690	1280	1310
p(t-检验)		0.018		0.0014		0.54
最小值	515	1020	515	567	515	664
最大值	9920	13000	9920	10400	9920	5300
n (样品)	246	13	246	16	246	11
n (患者)	160	13	160	16	160	11

[0290]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	1910	2300	1910	2240	1910	2270
平均值	2220	2470	2220	2550	2220	2770
标准偏差	1190	1230	1190	1260	1190	2660
p(t-检验)		0.27		0.14		0.14
最小值	653	982	653	567	653	664
最大值	5300	5910	5300	5510	5300	13000
n (样品)	96	40	96	44	96	21
n (患者)	84	40	84	44	84	21

[0291]

	AKI阶段前0小时	AKI阶段前24小时	AKI阶段前48小时
--	-----------	------------	------------

[0292]

	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.55	0.54	0.56	0.57	0.61	0.58	0.48	0.43	0.53
SE	0.052	0.084	0.055	0.050	0.077	0.053	0.066	0.092	0.071
p	0.35	0.66	0.29	0.18	0.15	0.12	0.73	0.43	0.65
n队列1	105	246	96	105	246	96	105	246	96
n队列2	45	13	40	50	16	44	24	11	21
截止值1	1490	1340	1660	1550	1520	1590	1420	1450	1460
敏感性1	71%	77%	70%	70%	75%	73%	71%	73%	76%
特异性1	37%	24%	44%	37%	34%	42%	33%	30%	34%
截止值2	1330	1330	1310	1340	1240	1420	1040	1090	1310
敏感性2	80%	85%	80%	80%	81%	82%	83%	82%	81%
特异性2	28%	23%	27%	29%	20%	33%	15%	15%	27%
截止值3	1090	1090	1120	1090	1150	1020	809	1040	809
敏感性3	91%	92%	90%	90%	94%	91%	92%	91%	90%
特异性3	17%	15%	16%	17%	16%	12%	11%	14%	10%
截止值4	2650	2650	2660	2650	2650	2660	2650	2650	2660
敏感性4	31%	31%	38%	40%	50%	43%	21%	18%	29%
特异性4	70%	70%	71%	70%	70%	71%	70%	70%	71%
截止值5	3230	3230	3270	3230	3230	3270	3230	3230	3270
敏感性5	18%	31%	22%	28%	44%	27%	21%	18%	29%
特异性5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
截止值6	4010	4010	4110	4010	4010	4110	4010	4010	4110
敏感性6	9%	23%	8%	16%	31%	11%	17%	9%	19%
特异性6	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%	90%	91%
OR四分	1.3	0.73	1.2	1.4	0.73	2.1	1.0	0.50	1.6
位数2	0.65	0.68	0.78	0.50	0.68	0.18	0.96	0.58	0.49
P值	0.45	0.16	0.39	0.52	0.16	0.71	0.27	0.044	0.41
OR四分	3.5	3.4	3.5	3.7	3.4	6.2	4.0	5.7	6.5
位数2的									
95% CI									
OR四分	1.7	0.48	1.8	1.1	0.48	1.8	1.9	2.7	1.3
位数3	0.31	0.40	0.29	0.85	0.41	0.28	0.33	0.25	0.72
P值	0.61	0.084	0.61	0.40	0.086	0.61	0.54	0.50	0.31
OR四分	4.6	2.7	5.1	3.0	2.7	5.5	6.5	14	5.4
位数3的									
95% CI									
OR四分	1.4	0.98	1.6	1.9	1.8	2.7	1.3	1.5	1.6
位数4	0.49	0.98	0.42	0.18	0.36	0.072	0.70	0.64	0.53
P值	0.52	0.24	0.53	0.74	0.50	0.92	0.35	0.25	0.39
OR四分	4.0	4.1	4.5	5.1	6.5	7.8	4.7	9.6	6.2
位数4的									
95% CI									

[0293] 表6:从队列1(患者进展未超越RIFLE阶段0或R)所收集的EDTA样品与队列2在达到阶段I或F前0、24小时、以及48小时自受试者所收集的EDTA样品中的标记物浓度的比较。

[0294] 血栓调节蛋白

[0295]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	6880	6570	6880	6760	6880	6860
平均值	7410	7840	7410	8180	7410	7290
标准偏差	3240	3680	3240	4320	3240	2420
p(t-检验)		0.59		0.27		0.89
最小值	27.6	3590	27.6	3640	27.6	3690
最大值	18700	17400	18700	19600	18700	11700
n (样品)	230	19	230	26	230	15
n (患者)	158	19	158	26	158	15

[0296]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	7090	6570	7090	7410	7090	6960
平均值	7740	8030	7740	8450	7740	7310
标准偏差	3270	3830	3270	4180	3270	2460
p(t-检验)		0.71		0.31		0.63
最小值	1660	3590	1660	3640	1660	3690
最大值	20100	17400	20100	19600	20100	11700
n (样品)	201	19	201	26	201	14
n (患者)	133	19	133	26	133	14

[0297]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.51	nd	0.49	0.52	nd	0.53	0.51	nd	0.48
SE	0.069	nd	0.070	0.060	nd	0.061	0.078	nd	0.081
p	0.87	nd	0.89	0.78	nd	0.65	0.87	nd	0.84
n队列1	230	nd	201	230	nd	201	230	nd	201
n队列2	19	nd	19	26	nd	26	15	nd	14
截止值1	5320	nd	5270	4720	nd	5430	5680	nd	6230
敏感性1	74%	nd	74%	73%	nd	73%	73%	nd	71%
特异性1	26%	nd	21%	18%	nd	24%	33%	nd	37%
截止值2	4900	nd	4900	4530	nd	4590	4800	nd	4720
敏感性2	84%	nd	84%	81%	nd	81%	80%	nd	86%
特异性2	20%	nd	15%	16%	nd	11%	19%	nd	13%
截止值3	4170	nd	4170	4120	nd	4170	4170	nd	4170

[0298]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
敏感性3	95%	nd	95%	92%	nd	92%	93%	nd	93%
特异性3	12%	nd	8%	11%	nd	8%	12%	nd	8%
截止值4	8280	nd	8540	8280	nd	8540	8280	nd	8540
敏感性4	32%	nd	32%	42%	nd	46%	47%	nd	29%
特异性4	70%	nd	70%	70%	nd	70%	70%	nd	70%
截止值5	9760	nd	9910	9760	nd	9910	9760	nd	9910
敏感性5	26%	nd	26%	31%	nd	31%	20%	nd	21%
特异性5	80%	nd	80%	80%	nd	80%	80%	nd	80%
截止值6	11800	nd	12100	11800	nd	12100	11800	nd	12100
敏感性6	16%	nd	21%	12%	nd	12%	0%	nd	0%
特异性6	90%	nd	90%	90%	nd	90%	90%	nd	90%
OR四分	1.6	nd	0.31	0.52	nd	0.67	1.0	nd	1.4
位数2	0.51	nd	0.16	0.26	nd	0.52	1.0	nd	0.70
P值	0.42	nd	0.059	0.16	nd	0.20	0.24	nd	0.29
OR四分	5.8	nd	1.6	1.6	nd	2.3	4.2	nd	6.4
位数2的									
95% CI									
OR四分	1.0	nd	0.82	0.20	nd	0.67	0.74	nd	1.0
位数3	1.0	nd	0.75	0.043	nd	0.52	0.70	nd	1.0
P值	0.24	nd	0.23	0.041	nd	0.20	0.16	nd	0.19
OR四分	4.2	nd	2.9	0.95	nd	2.3	3.4	nd	5.2
位数3的									
95% CI									
OR四分	1.2	nd	1.0	1.1	nd	1.3	0.98	nd	1.4
位数4	0.75	nd	1.0	0.80	nd	0.62	0.98	nd	0.68
P值	0.32	nd	0.30	0.43	nd	0.45	0.23	nd	0.30
OR四分	4.9	nd	3.3	3.0	nd	3.8	4.1	nd	6.5
位数4的									
95% CI									

[0299]

免疫球蛋白A

[0300]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	nd	nd	3020000	3300000	nd	nd
平均值	nd	nd	3470000	4130000	nd	nd
标准偏差	nd	nd	1730000	2000000	nd	nd
p(t-检验)	nd	nd		0.20	nd	nd
最小值	nd	nd	840000	1450000	nd	nd
最大值	nd	nd	9300000	8610000	nd	nd
n (样品)	nd	nd	111	13	nd	nd
n (患者)	nd	nd	93	13	nd	nd

[0301]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	nd	nd	3020000	3300000	nd	nd
平均值	nd	nd	3400000	4180000	nd	nd
标准偏差	nd	nd	1630000	2050000	nd	nd
p(t-检验)	nd	nd		0.14	nd	nd
最小值	nd	nd	840000	1450000	nd	nd
最大值	nd	nd	8600000	8610000	nd	nd
n (样品)	nd	nd	98	11	nd	nd
n (患者)	nd	nd	79	11	nd	nd

[0302]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	nd	nd	nd	0.61	nd	0.63	nd	nd	nd
SE	nd	nd	nd	0.087	nd	0.094	nd	nd	nd
p	nd	nd	nd	0.21	nd	0.17	nd	nd	nd
n队列1	nd	nd	nd	111	nd	98	nd	nd	nd
n队列2	nd	nd	nd	13	nd	11	nd	nd	nd
截止值1	nd	nd	nd	2710000	nd	3190000	nd	nd	nd
敏感性1	nd	nd	nd	77%	nd	73%	nd	nd	nd
特异性1	nd	nd	nd	44%	nd	56%	nd	nd	nd
截止值2	nd	nd	nd	2580000	nd	2710000	nd	nd	nd
敏感性2	nd	nd	nd	85%	nd	82%	nd	nd	nd
特异性2	nd	nd	nd	39%	nd	44%	nd	nd	nd
截止值3	nd	nd	nd	2150000	nd	2580000	nd	nd	nd
敏感性3	nd	nd	nd	92%	nd	91%	nd	nd	nd
特异性3	nd	nd	nd	24%	nd	39%	nd	nd	nd
截止值4	nd	nd	nd	4250000	nd	4080000	nd	nd	nd
敏感性4	nd	nd	nd	46%	nd	45%	nd	nd	nd
特异性4	nd	nd	nd	70%	nd	70%	nd	nd	nd
截止值5	nd	nd	nd	4710000	nd	4660000	nd	nd	nd
敏感性5	nd	nd	nd	31%	nd	27%	nd	nd	nd
特异性5	nd	nd	nd	80%	nd	81%	nd	nd	nd
截止值6	nd	nd	nd	5880000	nd	5880000	nd	nd	nd
敏感性6	nd	nd	nd	15%	nd	18%	nd	nd	nd
特异性6	nd	nd	nd	90%	nd	91%	nd	nd	nd
OR四分	nd	nd	nd	1.0	nd	2.1	nd	nd	nd
位数2	nd	nd	nd	1.0	nd	0.56	nd	nd	nd
P值	nd	nd	nd	0.13	nd	0.18	nd	nd	nd
OR四分	nd	nd	nd	7.6	nd	24	nd	nd	nd
位数2的									

[0303]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
95% CI									
OR四分	nd	nd	nd	2.8	nd	4.5	nd	nd	nd
位数3	nd	nd	nd	0.24	nd	0.19	nd	nd	nd
P值	nd	nd	nd	0.50	nd	0.47	nd	nd	nd
OR四分	nd	nd	nd	16	nd	43	nd	nd	nd
位数3的									
95% CI									
OR四分	nd	nd	nd	2.1	nd	4.3	nd	nd	nd
位数4	nd	nd	nd	0.40	nd	0.20	nd	nd	nd
P值	nd	nd	nd	0.36	nd	0.45	nd	nd	nd
OR四分	nd	nd	nd	13	nd	42	nd	nd	nd
位数4的									
95% CI									

[0304]

金属蛋白酶抑制剂4

[0305]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	2060	2090	2060	2150	2060	1950
平均值	2360	2660	2360	2650	2360	2420
标准偏差	1470	2120	1470	1690	1470	1390
p(t-检验)		0.40		0.35		0.89
最小值	515	541	515	626	515	762
最大值	13000	9920	13000	8090	13000	4970
n (样品)	230	19	230	26	230	15
n (患者)	158	19	158	26	158	15

[0306]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	2100	2120	2100	2150	2100	2110
平均值	2400	2820	2400	2660	2400	2500
标准偏差	1540	2210	1540	1720	1540	1400
p(t-检验)		0.27		0.43		0.82
最小值	515	541	515	626	515	762
最大值	13000	9920	13000	8090	13000	4970
n (样品)	201	19	201	26	201	14
n (患者)	133	19	133	26	133	14

[0307]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.52	nd	0.54	0.54	nd	0.54	0.51	nd	0.52
SE	0.070	nd	0.071	0.061	nd	0.061	0.077	nd	0.081
p	0.78	nd	0.60	0.46	nd	0.55	0.93	nd	0.78
n队列1	230	nd	201	230	nd	201	230	nd	201
n队列2	19	nd	19	26	nd	26	15	nd	14
截止值1	1460	nd	1510	1590	nd	1280	1390	nd	1390
敏感性1	74%	nd	74%	73%	nd	73%	73%	nd	71%
特异性1	30%	nd	33%	36%	nd	20%	27%	nd	27%
截止值2	1330	nd	1330	1150	nd	1150	1280	nd	1280
敏感性2	89%	nd	84%	85%	nd	85%	80%	nd	86%
特异性2	22%	nd	22%	15%	nd	16%	20%	nd	20%
截止值3	1190	nd	1190	842	nd	842	960	nd	960
敏感性3	95%	nd	95%	92%	nd	92%	93%	nd	93%
特异性3	17%	nd	17%	7%	nd	7%	9%	nd	9%
截止值4	2700	nd	2890	2700	nd	2890	2700	nd	2890
敏感性4	26%	nd	21%	42%	nd	42%	40%	nd	36%
特异性4	70%	nd	70%	70%	nd	70%	70%	nd	70%
截止值5	3270	nd	3350	3270	nd	3350	3270	nd	3350
敏感性5	21%	nd	21%	38%	nd	38%	27%	nd	29%
特异性5	80%	nd	80%	80%	nd	80%	80%	nd	80%
截止值6	4110	nd	4310	4110	nd	4310	4110	nd	4310
敏感性6	11%	nd	16%	12%	nd	12%	20%	nd	7%
特异性6	90%	nd	90%	90%	nd	90%	90%	nd	90%
OR四分位数2	0.79	nd	1.3	0.69	nd	0.58	1.0	nd	0.72
P值	0.73	nd	0.73	0.55	nd	0.36	1.0	nd	0.68
OR四分位数2的95% CI	0.20	nd	0.32	0.21	nd	0.18	0.24	nd	0.15
	3.1	nd	5.0	2.3	nd	1.9	4.2	nd	3.4
OR四分位数3	1.2	nd	1.6	0.54	nd	0.22	0.48	nd	0.47
P值	0.75	nd	0.51	0.35	nd	0.062	0.41	nd	0.40
OR四分位数3的95% CI	0.35	nd	0.42	0.15	nd	0.044	0.085	nd	0.083
	4.2	nd	5.9	2.0	nd	1.1	2.7	nd	2.7
OR四分位数4	0.77	nd	1.0	1.5	nd	1.4	1.2	nd	1.2
P值	0.71	nd	1.0	0.44	nd	0.48	0.75	nd	0.75
OR四分位数4的95% CI	0.20	nd	0.24	0.54	nd	0.53	0.32	nd	0.32
	3.0	nd	4.2	4.2	nd	3.9	4.9	nd	4.9

[0308] 表7:队列1(患者达到,但进展未超越RIFLE阶段R)在达到阶段R的12小时内所收集的EDTA样品中与从队列2(患者达到RIFLE阶段I或F)所收集的EDTA样品中的标记物浓度的比较。

[0309] 金属蛋白酶抑制剂4

[0310]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	2200	2850	nd	nd	2380	2530
平均值	2660	3010	nd	nd	2550	2910
标准偏差	1960	1900	nd	nd	1360	2020
p(t-检验)		0.50	nd	nd		0.45
最小值	1020	626	nd	nd	1020	626
最大值	13000	8090	nd	nd	7100	8090
n (样品)	50	19	nd	nd	41	14
n (患者)	50	19	nd	nd	41	14

[0311]

招募时			
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.57	nd	0.54
SE	0.079	nd	0.091
p	0.38	nd	0.69
n队列1	50	nd	41
n队列2	19	nd	14
截止值1	1910	nd	1920
敏感性1	74%	nd	71%
特异性1	40%	nd	39%
截止值2	1150	nd	707
敏感性2	84%	nd	86%
特异性2	14%	nd	0%
截止值3	626	nd	626
敏感性3	95%	nd	93%
特异性3	0%	nd	0%
截止值4	2990	nd	3050
敏感性4	47%	nd	43%
特异性4	70%	nd	71%
截止值5	3410	nd	3350
敏感性5	47%	nd	43%
特异性5	80%	nd	80%
截止值6	4040	nd	3970
敏感性6	26%	nd	21%
特异性6	90%	nd	90%
OR四分位数2	0.74	nd	0.61
	0.70	nd	0.58

[0312]		招募时		
		sCr或UO	仅sCr	仅UO
	P值	0.16	nd	0.11
	OR四分位数2的95% CI	3.4	nd	3.5
	OR四分位数3	0.15	nd	0.17
	P值	0.10	nd	0.14
	OR四分位数3的95% CI	0.015	nd	0.016
		1.5	nd	1.8
	OR四分位数4	2.4	nd	1.7
	P值	0.22	nd	0.52
	OR四分位数4的95% CI	0.60	nd	0.35
		9.7	nd	8.2

[0313] 表8:从队列1(患者进展未超越RIFLE阶段0)所收集的EDTA样品中最大标记物浓度与队列2自招募至达到阶段F前0、24小时、以及48小时从受试者所收集的EDTA样品中最大值的比较。

[0314] 血栓调节蛋白

[0315]	sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
		队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
	中值	7010	10800	7010	10900	7010	10100
	平均值	7320	11700	7320	12000	7320	10400
	标准偏差	3090	4710	3090	4860	3090	4590
	p(t-检验)		6.5E-5		4.5E-5		0.022
	最小值	1660	6570	1660	6570	1660	5600
	最大值	17700	19600	17700	19600	17700	18500
	n(样品)	97	11	97	10	97	6
	n(患者)	97	11	97	10	97	6

[0316]	仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
		队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
	中值	7190	11200	7190	11200	7190	10100
	平均值	7780	12800	7780	12800	7780	10400
	标准偏差	3090	5030	3090	5030	3090	4590
	p(t-检验)		9.2E-5		9.2E-5		0.052
	最小值	1660	6690	1660	6690	1660	5600
	最大值	18400	19600	18400	19600	18400	18500
	n(样品)	84	8	84	8	84	6
	n(患者)	84	8	84	8	84	6

[0317]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.79	nd	0.80	0.79	nd	0.80	0.72	nd	0.68
SE	0.084	nd	0.096	0.087	nd	0.096	0.12	nd	0.12
p	6.3E-4	nd	0.0015	8.5E-4	nd	0.0015	0.072	nd	0.15
n队列1	97	nd	84	97	nd	84	97	nd	84
n队列2	11	nd	8	10	nd	8	6	nd	6
截止值1	8640	nd	10600	10600	nd	10600	6570	nd	6570
敏感性1	73%	nd	75%	70%	nd	75%	83%	nd	83%
特异性1	74%	nd	83%	87%	nd	83%	42%	nd	38%
截止值2	7150	nd	7150	7150	nd	7150	6570	nd	6570
敏感性2	82%	nd	88%	80%	nd	88%	83%	nd	83%
特异性2	54%	nd	50%	54%	nd	50%	42%	nd	38%
截止值3	6570	nd	6570	6570	nd	6570	5500	nd	5430
敏感性3	91%	nd	100%	90%	nd	100%	100%	nd	100%
特异性3	42%	nd	38%	42%	nd	38%	29%	nd	21%
截止值4	8220	nd	8460	8220	nd	8460	8220	nd	8460
敏感性4	73%	nd	75%	70%	nd	75%	67%	nd	67%
特异性4	70%	nd	70%	70%	nd	70%	70%	nd	70%
截止值5	9250	nd	9910	9250	nd	9910	9250	nd	9910
敏感性5	64%	nd	75%	70%	nd	75%	67%	nd	50%
特异性5	80%	nd	81%	80%	nd	81%	80%	nd	81%
截止值6	11300	nd	12400	11300	nd	12400	11300	nd	12400
敏感性6	36%	nd	38%	40%	nd	38%	33%	nd	17%
特异性6	91%	nd	90%	91%	nd	90%	91%	nd	90%
OR四分位数2	>2.2	nd	>2.2	>2.1	nd	>2.2	>2.1	nd	0.95
P值	<0.54	nd	<0.53	<0.56	nd	<0.53	<0.56	nd	0.97
OR四分位数2的95% CI	>0.18	nd	>0.18	>0.18	nd	>0.18	>0.18	nd	0.056
	na	nd	na	na	nd	na	na	nd	16
OR四分位数3	>2.2	nd	>0	>1.0	nd	>0	>0	nd	1.0
P值	<0.54	nd	<na	<1.0	nd	<na	<na	nd	1.0
OR四分位数3的95% CI	>0.18	nd	>na	>0.059	nd	>na	>na	nd	0.059
	na	nd	na	na	nd	na	na	nd	17
OR四分位数4	>9.4	nd	>8.1	>9.1	nd	>8.1	>4.5	nd	3.1
P值	<0.043	nd	<0.063	<0.047	nd	<0.063	<0.19	nd	0.34
OR四分位数4的95% CI	>1.1	nd	>0.89	>1.0	nd	>0.89	>0.47	nd	0.30
	na	nd	na	na	nd	na	na	nd	33

[0318] 金属蛋白酶抑制剂4

[0319]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	2010	3600	2010	3830	2010	3830
平均值	2210	3810	2210	3830	2210	3780
标准偏差	1160	1800	1160	1900	1160	2080
p(t-检验)		8.2E-5		1.4E-4		0.0027
最小值	653	887	653	887	653	762
最大值	4740	6760	4740	6760	4740	6270
n (样品)	97	11	97	10	97	6
n (患者)	97	11	97	10	97	6

[0320]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	1960	3830	1960	3830	1960	3830
平均值	2280	3770	2280	3770	2280	3780
标准偏差	1220	2100	1220	2100	1220	2080
p(t-检验)		0.0029		0.0029		0.0070
最小值	653	887	653	887	653	762
最大值	5300	6760	5300	6760	5300	6270
n (样品)	84	8	84	8	84	6
n (患者)	84	8	84	8	84	6

[0321]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.78	nd	0.73	0.77	nd	0.73	0.74	nd	0.73
SE	0.085	nd	0.11	0.090	nd	0.11	0.12	nd	0.12
p	0.0012	nd	0.030	0.0028	nd	0.030	0.041	nd	0.053
n队列1	97	nd	84	97	nd	84	97	nd	84
n队列2	11	nd	8	10	nd	8	6	nd	6
截止值1	3270	nd	2240	3270	nd	2240	2260	nd	2240
敏感性1	73%	nd	75%	70%	nd	75%	83%	nd	83%
特异性1	81%	nd	60%	81%	nd	60%	62%	nd	60%
截止值2	2260	nd	1660	2260	nd	1660	2260	nd	2240
敏感性2	82%	nd	88%	80%	nd	88%	83%	nd	83%
特异性2	62%	nd	43%	62%	nd	43%	62%	nd	60%
截止值3	1590	nd	809	1590	nd	809	730	nd	730
敏感性3	91%	nd	100%	90%	nd	100%	100%	nd	100%
特异性3	40%	nd	11%	40%	nd	11%	7%	nd	7%
截止值4	2660	nd	3020	2660	nd	3020	2660	nd	3020
敏感性4	73%	nd	62%	70%	nd	62%	67%	nd	67%
特异性4	70%	nd	70%	70%	nd	70%	70%	nd	70%

[0322]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
截止值5	3270	nd	3440	3270	nd	3440	3270	nd	3440
敏感性5	73%	nd	62%	70%	nd	62%	67%	nd	67%
特异性5	80%	nd	81%	80%	nd	81%	80%	nd	81%
截止值6	4110	nd	4310	4110	nd	4310	4110	nd	4310
敏感性6	45%	nd	38%	50%	nd	38%	50%	nd	33%
特异性6	91%	nd	90%	91%	nd	90%	91%	nd	90%
OR四分	1.0	nd	1.0	0.96	nd	1.0	0	nd	0
位数2	1.0	nd	1.0	0.98	nd	1.0	na	nd	na
P值	0.059	nd	0.059	0.057	nd	0.059	na	nd	na
OR四分	17	nd	17	16	nd	17	na	nd	na
位数2的									
95% CI									
OR四分	1.0	nd	1.0	0.96	nd	1.0	0.96	nd	1.0
位数3	1.0	nd	1.0	0.98	nd	1.0	0.98	nd	1.0
P值	0.059	nd	0.059	0.057	nd	0.059	0.057	nd	0.059
OR四分	17	nd	17	16	nd	17	16	nd	17
位数3的									
95% CI									
OR四分	11	nd	6.1	8.8	nd	6.1	4.4	nd	4.4
位数4	0.030	nd	0.11	0.051	nd	0.11	0.20	nd	0.20
P值	1.3	nd	0.65	0.99	nd	0.65	0.45	nd	0.45
OR四分	95	nd	57	77	nd	57	42	nd	43
位数4的									
95% CI									

[0323] 表9: 从队列1 (患者进展未超越RIFLE阶段0、R或I) 所收集的尿样中与受试者达到RIFLE阶段I前0、24小时、以及48小时自队列2 (患者进展至RIFLE阶段F) 所收集的尿样中的标记物浓度的比较。

[0324] 血栓调节蛋白

[0325]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	17000	14000	17000	20000	nd	nd
平均值	19000	19000	19000	20000	nd	nd
标准偏差	14000	19000	14000	13000	nd	nd
p(t-检验)		0.97		0.92	nd	nd
最小值	790	2100	790	4300	nd	nd
最大值	100000	51000	100000	48000	nd	nd
n (样品)	333	7	333	10	nd	nd
n (患者)	191	7	191	10	nd	nd

[0326]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	nd	nd	17000	22000	nd	nd
平均值	nd	nd	20000	22000	nd	nd
标准偏差	nd	nd	14000	13000	nd	nd
p(t-检验)	nd	nd		0.57	nd	nd
最小值	nd	nd	790	4900	nd	nd
最大值	nd	nd	75000	48000	nd	nd
n (样品)	nd	nd	292	8	nd	nd
n (患者)	nd	nd	161	8	nd	nd

[0327]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.43	nd	nd	0.53	nd	0.59	nd	nd	nd
SE	0.11	nd	nd	0.094	nd	0.11	nd	nd	nd
p	0.55	nd	nd	0.73	nd	0.40	nd	nd	nd
n队列1	333	nd	nd	333	nd	292	nd	nd	nd
n队列2	7	nd	nd	10	nd	8	nd	nd	nd
截止值1	6400	nd	nd	15000	nd	19000	nd	nd	nd
敏感性1	71%	nd	nd	70%	nd	75%	nd	nd	nd
特异性1	16%	nd	nd	44%	nd	56%	nd	nd	nd
截止值2	4500	nd	nd	11000	nd	11000	nd	nd	nd
敏感性2	86%	nd	nd	80%	nd	88%	nd	nd	nd
特异性2	8%	nd	nd	33%	nd	31%	nd	nd	nd
截止值3	1800	nd	nd	4800	nd	4800	nd	nd	nd
敏感性3	100%	nd	nd	90%	nd	100%	nd	nd	nd
特异性3	2%	nd	nd	10%	nd	8%	nd	nd	nd
截止值4	23000	nd	nd	23000	nd	24000	nd	nd	nd
敏感性4	29%	nd	nd	40%	nd	50%	nd	nd	nd
特异性4	70%	nd	nd	70%	nd	70%	nd	nd	nd
截止值5	29000	nd	nd	29000	nd	29000	nd	nd	nd
敏感性5	29%	nd	nd	10%	nd	12%	nd	nd	nd
特异性5	80%	nd	nd	80%	nd	80%	nd	nd	nd
截止值6	38000	nd	nd	38000	nd	38000	nd	nd	nd
敏感性6	29%	nd	nd	10%	nd	12%	nd	nd	nd
特异性6	90%	nd	nd	90%	nd	90%	nd	nd	nd
OR四分	0	nd	nd	0.99	nd	1.0	nd	nd	nd
位数2	na	nd	nd	0.99	nd	1.0	nd	nd	nd
P值	na	nd	nd	0.14	nd	0.061	nd	nd	nd
OR四分	na	nd	nd	7.2	nd	16	nd	nd	nd
位数2的									
95% CI									
OR四分	1.0	nd	nd	2.0	nd	4.2	nd	nd	nd
	1.0	nd	nd	0.42	nd	0.21	nd	nd	nd

[0328]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
位数3	0.14	nd	nd	0.36	nd	0.45	nd	nd	nd
P值	7.3	nd	nd	11	nd	38	nd	nd	nd
OR四分位数3的95% CI									
OR四分位数4	1.5	nd	nd	0.99	nd	2.0	nd	nd	nd
P值	0.65	nd	nd	0.99	nd	0.57	nd	nd	nd
OR四分位数4的95% CI	0.25	nd	nd	0.14	nd	0.18	nd	nd	nd
	9.3	nd	nd	7.2	nd	23	nd	nd	nd

[0329] 免疫球蛋白A

[0330]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	920	2300	920	3800	920	2300
平均值	1800	3700	1800	5600	1800	3300
标准偏差	3800	3600	3800	4900	3800	3000
p(t-检验)		0.067		1.8E-4		0.33
最小值	1.0E-9	120	1.0E-9	410	1.0E-9	500
最大值	97000	14000	97000	18000	97000	8100
n (样品)	930	14	930	15	930	6
n (患者)	342	14	342	15	342	6

[0331]

仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	970	3700	nd	nd	nd	nd
平均值	2000	4900	nd	nd	nd	nd
标准偏差	4700	4600	nd	nd	nd	nd
p(t-检验)		0.098	nd	nd	nd	nd
最小值	1.0E-9	120	nd	nd	nd	nd
最大值	97000	14000	nd	nd	nd	nd
n (样品)	966	7	nd	nd	nd	nd
n (患者)	352	7	nd	nd	nd	nd

[0332]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	1000	2300	1000	3800	nd	nd
平均值	1900	4000	1900	5900	nd	nd

[0333]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
标准偏差	4100	4300	4100	5200	nd	nd
p(t-检验)		0.13		6.3E-4	nd	nd
最小值	7.6	780	7.6	410	nd	nd
最大值	97000	14000	97000	18000	nd	nd
n (样品)	764	9	764	13	nd	nd
n (患者)	251	9	251	13	nd	nd

[0334]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.73	0.76	0.73	0.83	nd	0.82	0.71	nd	nd
SE	0.077	0.11	0.096	0.065	nd	0.072	0.12	nd	nd
p	0.0031	0.017	0.017	4.5E-7	nd	1.2E-5	0.077	nd	nd
n队列1	930	966	764	930	nd	764	930	nd	nd
n队列2	14	7	9	15	nd	13	6	nd	nd
截止值1	1900	2300	1300	2300	nd	1900	930	nd	nd
敏感性1	71%	71%	78%	73%	nd	77%	83%	nd	nd
特异性1	73%	76%	57%	78%	nd	71%	50%	nd	nd
截止值2	820	2100	820	1900	nd	1700	930	nd	nd
敏感性2	86%	86%	89%	80%	nd	85%	83%	nd	nd
特异性2	46%	73%	43%	73%	nd	67%	50%	nd	nd
截止值3	780	120	780	1500	nd	1500	500	nd	nd
敏感性3	93%	100%	100%	93%	nd	92%	100%	nd	nd
特异性3	44%	5%	41%	65%	nd	63%	29%	nd	nd
截止值4	1700	1900	1800	1700	nd	1800	1700	nd	nd
敏感性4	71%	86%	67%	80%	nd	77%	67%	nd	nd
特异性4	70%	70%	70%	70%	nd	70%	70%	nd	nd
截止值5	2600	2700	2700	2600	nd	2700	2600	nd	nd
敏感性5	43%	57%	33%	67%	nd	62%	33%	nd	nd
特异性5	80%	80%	80%	80%	nd	80%	80%	nd	nd
截止值6	4100	4700	4100	4100	nd	4100	4100	nd	nd
敏感性6	29%	43%	33%	40%	nd	46%	33%	nd	nd
特异性6	90%	90%	90%	90%	nd	90%	90%	nd	nd
OR四分位数2	2.0	0	>2.0	0	nd	0	>1.0	nd	nd
P值	0.57	na	<0.57	na	nd	na	<1.00	nd	nd
OR四分位数2的95% CI	0.18	na	>0.18	na	nd	na	>0.062	nd	nd
	22	na	na	na	nd	na	na	nd	nd
OR四分位数3	3.0	1.0	>2.0	3.0	nd	3.0	>1.0	nd	nd
	0.34	1.0	<0.57	0.34	nd	0.34	<1.00	nd	nd
	0.31	0.062	>0.18	0.31	nd	0.31	>0.062	nd	nd

[0335]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
P值	29	16	na	29	nd	29	na	nd	nd
OR四分位数3的95% CI									
OR四分位数4	8.2	5.1	>5.1	11	nd	9.3	>4.1	nd	nd
P值	0.048	0.14	<0.14	0.020	nd	0.035	<0.21	nd	nd
OR四分位数4的95% CI	1.0	0.59	>0.59	1.5	nd	1.2	>0.45	nd	nd
P值	66	44	na	89	nd	74	na	nd	nd
OR四分位数4的95% CI									

[0336]

金属蛋白酶抑制剂4

[0337]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	5.8	26	5.8	37	5.8	8.1
平均值	52	71	52	280	52	34
标准偏差	830	160	830	640	830	47
p(t-检验)		0.93		0.28		0.96
最小值	1.0E-9	1.0E-9	1.0E-9	1.0E-9	1.0E-9	1.0E-9
最大值	25000	620	25000	2500	25000	100
n (样品)	938	14	938	15	938	6
n (患者)	345	14	345	15	345	6

[0338]

仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	6.4	23	nd	nd	nd	nd
平均值	55	160	nd	nd	nd	nd
标准偏差	820	250	nd	nd	nd	nd
p(t-检验)		0.74	nd	nd	nd	nd
最小值	1.0E-9	1.0E-9	nd	nd	nd	nd
最大值	25000	620	nd	nd	nd	nd
n (样品)	974	7	nd	nd	nd	nd
n (患者)	355	7	nd	nd	nd	nd

[0339]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	6.5	35	6.5	49	nd	nd
平均值	61	100	61	320	nd	nd
标准偏差	910	200	910	690	nd	nd

[0340]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
p(t-检验)		0.89		0.30	nd	nd
最小值	1.0E-9	1.0E-9	1.0E-9	1.0E-9	nd	nd
最大值	25000	620	25000	2500	nd	nd
n (样品)	772	9	772	13	nd	nd
n (患者)	254	9	254	13	nd	nd

[0341]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.68	0.69	0.75	0.79	nd	0.80	0.56	nd	nd
SE	0.080	0.11	0.095	0.070	nd	0.074	0.12	nd	nd
p	0.021	0.094	0.0098	2.9E-5	nd	4.6E-5	0.60	nd	nd
n队列1	938	974	772	938	nd	772	938	nd	nd
n队列2	14	7	9	15	nd	13	6	nd	nd
截止值1	16	19	23	16	nd	16	0	nd	nd
敏感性1	71%	71%	78%	73%	nd	77%	100%	nd	nd
特异性1	73%	75%	80%	73%	nd	72%	0%	nd	nd
截止值2	0	0	0	12	nd	12	0	nd	nd
敏感性2	100%	100%	100%	80%	nd	85%	100%	nd	nd
特异性2	0%	0%	0%	69%	nd	67%	0%	nd	nd
截止值3	0	0	0	5.1	nd	5.1	0	nd	nd
敏感性3	100%	100%	100%	93%	nd	92%	100%	nd	nd
特异性3	0%	0%	0%	46%	nd	46%	0%	nd	nd
截止值4	13	14	15	13	nd	15	13	nd	nd
敏感性4	71%	71%	78%	73%	nd	77%	50%	nd	nd
特异性4	70%	70%	70%	70%	nd	70%	70%	nd	nd
截止值5	22	23	23	22	nd	23	22	nd	nd
敏感性5	57%	57%	78%	60%	nd	62%	33%	nd	nd
特异性5	80%	80%	80%	80%	nd	80%	80%	nd	nd
截止值6	37	39	39	37	nd	39	37	nd	nd
敏感性6	36%	43%	44%	47%	nd	54%	33%	nd	nd
特异性6	90%	90%	90%	90%	nd	90%	90%	nd	nd
OR四分	0	>2.0	>2.0	>3.0	nd	1.0	>3.0	nd	nd
位数2	na	<0.57	<0.57	<0.34	nd	1.0	<0.34	nd	nd
P值	na	>0.18	>0.18	>0.31	nd	0.062	>0.31	nd	nd
OR四分	na	na	na	na	nd	16	na	nd	nd
位数2的									
95% CI									
OR四分	0.25	>0	>0	>3.0	nd	3.0	>1.0	nd	nd
位数3	0.21	<na	<na	<0.34	nd	0.34	<1.00	nd	nd
P值	0.027	>na	>na	>0.31	nd	0.31	>0.062	nd	nd
OR四分	2.2	na	na	na	nd	29	na	nd	nd

[0342]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
位数3的									
95% CI									
OR四分	2.3	>5.1	>7.2	>9.3	nd	8.3	>2.0	nd	nd
位数4	0.17	<0.14	<0.066	<0.035	nd	0.048	<0.57	nd	nd
P值	0.70	>0.59	>0.88	>1.2	nd	1.0	>0.18	nd	nd
OR四分	7.6	na	na	na	nd	67	na	nd	nd
位数4的									
95% CI									

[0343] 表10:从队列1(患者进展未超越RIFLE阶段0、R、或I)所收集的EDTA样品中与受试者达到RIFLE阶段I前0、24小时、以及48小时从队列2(受试者进展到RIFLE阶段F)所收集的EDTA样品中的标记物浓度的比较。

[0344] 血栓调节蛋白

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	6800	8700	6800	14000	nd	nd
平均值	7400	9700	7400	14000	nd	nd
标准偏差	3200	4500	3200	4300	nd	nd
p(t-检验)		0.055		9.8E-7	nd	nd
最小值	28	5300	28	9100	nd	nd
最大值	20000	17000	20000	20000	nd	nd
n (样品)	306	7	306	6	nd	nd
n (患者)	190	7	190	6	nd	nd

[0345]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	nd	nd	6900	14000	nd	nd
平均值	nd	nd	7600	14000	nd	nd
标准偏差	nd	nd	3100	4300	nd	nd
p(t-检验)	nd	nd		1.5E-6	nd	nd
最小值	nd	nd	1700	9100	nd	nd
最大值	nd	nd	20000	20000	nd	nd
n (样品)	nd	nd	269	6	nd	nd
n (患者)	nd	nd	161	6	nd	nd

[0346]

[0347]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.66	nd	nd	0.91	nd	0.90	nd	nd	nd

[0348]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
SE	0.11	nd	nd	0.082	nd	0.084	nd	nd	nd
p	0.17	nd	nd	7.9E-7	nd	2.0E-6	nd	nd	nd
n队列1	306	nd	nd	306	nd	269	nd	nd	nd
n队列2	7	nd	nd	6	nd	6	nd	nd	nd
截止值1	6600	nd	nd	11000	nd	11000	nd	nd	nd
敏感性1	71%	nd	nd	83%	nd	83%	nd	nd	nd
特异性1	46%	nd	nd	85%	nd	84%	nd	nd	nd
截止值2	5500	nd	nd	11000	nd	11000	nd	nd	nd
敏感性2	86%	nd	nd	83%	nd	83%	nd	nd	nd
特异性2	31%	nd	nd	85%	nd	84%	nd	nd	nd
截止值3	5300	nd	nd	9100	nd	9100	nd	nd	nd
敏感性3	100%	nd	nd	100%	nd	100%	nd	nd	nd
特异性3	27%	nd	nd	76%	nd	75%	nd	nd	nd
截止值4	8300	nd	nd	8300	nd	8500	nd	nd	nd
敏感性4	57%	nd	nd	100%	nd	100%	nd	nd	nd
特异性4	70%	nd	nd	70%	nd	70%	nd	nd	nd
截止值5	9800	nd	nd	9800	nd	9900	nd	nd	nd
敏感性5	43%	nd	nd	83%	nd	83%	nd	nd	nd
特异性5	80%	nd	nd	80%	nd	80%	nd	nd	nd
截止值6	12000	nd	nd	12000	nd	12000	nd	nd	nd
敏感性6	29%	nd	nd	50%	nd	50%	nd	nd	nd
特异性6	90%	nd	nd	90%	nd	90%	nd	nd	nd
OR四分位数2	>3.1	nd	nd	>0	nd	>0	nd	nd	nd
P值	<0.33	nd	nd	<na	nd	<na	nd	nd	nd
OR四分位数2的95% CI	>0.32	nd	nd	>na	nd	>na	nd	nd	nd
	na	nd	nd	na	nd	na	nd	nd	nd
OR四分位数3	>1.0	nd	nd	>0	nd	>1.0	nd	nd	nd
P值	<0.99	nd	nd	<na	nd	<1.0	nd	nd	nd
OR四分位数3的95% CI	>0.062	nd	nd	>na	nd	>0.061	nd	nd	nd
	na	nd	nd	na	nd	na	nd	nd	nd
OR四分位数4	>3.1	nd	nd	>6.5	nd	>5.3	nd	nd	nd
P值	<0.33	nd	nd	<0.087	nd	<0.13	nd	nd	nd
OR四分位数4的95% CI	>0.31	nd	nd	>0.76	nd	>0.60	nd	nd	nd
	na	nd	nd	na	nd	na	nd	nd	nd

[0349] 金属蛋白酶抑制剂4

[0350]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	2000	3600	2000	3400	nd	nd
平均值	2300	3600	2300	2900	nd	nd
标准偏差	1500	1500	1500	1400	nd	nd
p(t-检验)		0.034		0.34	nd	nd
最小值	510	1300	510	890	nd	nd
最大值	13000	5700	13000	4600	nd	nd
n (样品)	306	7	306	6	nd	nd
n (患者)	190	7	190	6	nd	nd

[0351]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	nd	nd	2100	3400	nd	nd
平均值	nd	nd	2400	2900	nd	nd
标准偏差	nd	nd	1600	1400	nd	nd
p(t-检验)	nd	nd		0.42	nd	nd
最小值	nd	nd	510	890	nd	nd
最大值	nd	nd	13000	4600	nd	nd
n (样品)	nd	nd	269	6	nd	nd
n (患者)	nd	nd	161	6	nd	nd

[0352]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.75	nd	nd	0.65	nd	0.64	nd	nd	nd
SE	0.11	nd	nd	0.12	nd	0.12	nd	nd	nd
p	0.021	nd	nd	0.23	nd	0.26	nd	nd	nd
n队列1	306	nd	nd	306	nd	269	nd	nd	nd
n队列2	7	nd	nd	6	nd	6	nd	nd	nd
截止值1	3300	nd	nd	1700	nd	1700	nd	nd	nd
敏感性1	71%	nd	nd	83%	nd	83%	nd	nd	nd
特异性1	81%	nd	nd	39%	nd	38%	nd	nd	nd
截止值2	2100	nd	nd	1700	nd	1700	nd	nd	nd
敏感性2	86%	nd	nd	83%	nd	83%	nd	nd	nd
特异性2	54%	nd	nd	39%	nd	38%	nd	nd	nd
截止值3	1300	nd	nd	870	nd	870	nd	nd	nd
敏感性3	100%	nd	nd	100%	nd	100%	nd	nd	nd
特异性3	23%	nd	nd	7%	nd	7%	nd	nd	nd
截止值4	2700	nd	nd	2700	nd	2800	nd	nd	nd
敏感性4	71%	nd	nd	67%	nd	67%	nd	nd	nd
特异性4	70%	nd	nd	70%	nd	70%	nd	nd	nd
截止值5	3300	nd	nd	3300	nd	3400	nd	nd	nd
敏感性5	71%	nd	nd	67%	nd	50%	nd	nd	nd
	80%	nd	nd	80%	nd	80%	nd	nd	nd

[0353]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
特异性5									
截止值6	4100	nd	nd	4100	nd	4200	nd	nd	nd
敏感性6	29%	nd	nd	17%	nd	17%	nd	nd	nd
特异性6	90%	nd	nd	90%	nd	90%	nd	nd	nd
OR四分	0	nd	nd	1.0	nd	0.99	nd	nd	nd
位数2	na	nd	nd	1.0	nd	0.99	nd	nd	nd
P值	na	nd	nd	0.061	nd	0.060	nd	nd	nd
OR四分	na	nd	nd	16	nd	16	nd	nd	nd
位数2的									
95% CI									
OR四分	1.0	nd	nd	0	nd	0	nd	nd	nd
位数3	1.0	nd	nd	na	nd	na	nd	nd	nd
P值	0.061	nd	nd	na	nd	na	nd	nd	nd
OR四分	16	nd	nd	na	nd	na	nd	nd	nd
位数3的									
95% CI									
OR四分	5.2	nd	nd	4.2	nd	4.1	nd	nd	nd
位数4	0.14	nd	nd	0.21	nd	0.21	nd	nd	nd
P值	0.59	nd	nd	0.45	nd	0.45	nd	nd	nd
OR四分	46	nd	nd	38	nd	38	nd	nd	nd
位数4的									
95% CI									

[0354] 表11:从队列1(患者在48小时内进展未超越RIFLE阶段0或R)所收集的招募尿样中与从队列2(受试者在48小时内达到RIFLE阶段I或F)所收集的招募尿样中的标记物浓度的比较。队列2包含从已处于RIFLE阶段I或F的患者得到的招募样品。

[0355] 血栓调节蛋白

[0356]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	16000	23000	nd	nd	16000	23000
平均值	18000	22000	nd	nd	18000	23000
标准偏差	14000	12000	nd	nd	14000	12000
p(t-检验)		0.18	nd	nd		0.098
最小值	1000	2100	nd	nd	1000	4900
最大值	70000	51000	nd	nd	70000	51000
n(样品)	109	26	nd	nd	91	24
n(患者)	109	26	nd	nd	91	24

[0357]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.62	nd	0.65
SE	0.064	nd	0.066
p	0.054	nd	0.024
n队列1	109	nd	91
n队列2	26	nd	24
截止值1	15000	nd	19000
敏感性1	73%	nd	71%
特异性1	49%	nd	62%
截止值2	13000	nd	13000
敏感性2	81%	nd	83%
特异性2	43%	nd	44%
截止值3	5100	nd	6200
敏感性3	92%	nd	92%
特异性3	12%	nd	14%
截止值4	22000	nd	22000
敏感性4	50%	nd	54%
特异性4	71%	nd	70%
截止值5	27000	nd	26000
敏感性5	23%	nd	25%
特异性5	81%	nd	80%
截止值6	36000	nd	36000
敏感性6	15%	nd	17%
特异性6	91%	nd	90%
OR四分位数2	0.97	nd	0.96
P值	0.96	nd	0.96
OR四分位数2的95% CI	0.22 4.2	nd nd	0.18 5.2
OR四分位数3	3.0	nd	4.4
P值	0.090	nd	0.041
OR四分位数3的95% CI	0.84 11	nd nd	1.1 18
OR四分位数4	2.2	nd	3.2
P值	0.23	nd	0.12
OR四分位数4的95% CI	0.60 8.3	nd nd	0.75 14

[0358]

免疫球蛋白A

[0359]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	780	1900	900	4100	790	2300
平均值	1900	3100	2000	5300	2100	3200
标准偏差	6000	3400	5600	5600	7000	3300

[0360]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
p(t-检验)		0.13		0.047		0.26
最小值	1.0E-9	8.8	1.0E-9	57	7.6	8.8
最大值	97000	18000	97000	18000	97000	18000
n(样品)	292	59	336	12	203	53
n(患者)	292	59	336	12	203	53

[0361]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.67	0.67	0.69
SE	0.041	0.087	0.044
p	3.7E-5	0.050	1.0E-5
n队列1	292	336	203
n队列2	59	12	53
截止值1	960	1300	960
敏感性1	71%	75%	72%
特异性1	55%	57%	54%
截止值2	570	170	650
敏感性2	81%	83%	81%
特异性2	40%	7%	42%
截止值3	340	120	390
敏感性3	92%	92%	91%
特异性3	26%	5%	27%
截止值4	1600	1900	1700
敏感性4	59%	67%	62%
特异性4	70%	70%	70%
截止值5	2600	2900	2600
敏感性5	42%	58%	42%
特异性5	80%	80%	80%
截止值6	4100	4400	3900
敏感性6	25%	42%	32%
特异性6	90%	90%	90%
OR四分位数2	1.3	0	2.0
P值	0.62	na	0.20
OR四分位数2的95% CI	0.46 3.7	na na	0.69 5.8
OR四分位数3	2.9	0.66	2.7
P值	0.023	0.65	0.058
OR四分位数3的95% CI	1.2 7.4	0.11 4.0	0.97 7.6
OR四分位数4	4.5	2.4	5.1
	0.0010	0.21	0.0013

[0362]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
P值	1.8	0.61	1.9
OR四分位数4的95% CI	11	9.8	14

[0363] 金属蛋白酶抑制剂4

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	5.1	20	6.2	42	5.1	19
平均值	100	130	110	130	140	130
标准偏差	1400	370	1300	190	1700	390
p(t-检验)		0.90		0.95		0.98
最小值	1.0E-9	1.0E-9	1.0E-9	1.0E-9	1.0E-9	1.0E-9
最大值	25000	2500	25000	610	25000	2500
n (样品)	297	59	341	12	208	53
n (患者)	297	59	341	12	208	53

[0364]

[0365]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.74	0.79	0.73
SE	0.039	0.079	0.042
p	1.0E-9	3.0E-4	8.9E-8
n队列1	297	341	208
n队列2	59	12	53
截止值1	12	17	12
敏感性1	71%	75%	72%
特异性1	70%	71%	66%
截止值2	9.4	16	9.5
敏感性2	81%	83%	81%
特异性2	64%	71%	61%
截止值3	0	1.6	0
敏感性3	100%	92%	100%
特异性3	0%	37%	0%
截止值4	12	16	15
敏感性4	71%	83%	60%
特异性4	70%	70%	70%
截止值5	22	24	23
敏感性5	47%	67%	45%
特异性5	80%	80%	81%
截止值6	37	43	37
敏感性6	34%	50%	34%
特异性6	90%	90%	90%

[0366]		招募时		
		sCr或UO	仅sCr	仅UO
	OR四分位数2	0.55	>2.0	2.1
	P值	0.36	<0.56	0.31
	OR四分位数2的95% CI	0.16	>0.18	0.50
		2.0	na	8.8
	OR四分位数3	3.4	>2.0	9.2
	P值	0.0091	<0.56	6.4E-4
	OR四分位数3的95% CI	1.4	>0.18	2.6
		8.5	na	33
	OR四分位数4	5.4	>8.7	12
	P值	2.2E-4	<0.044	1.3E-4
OR四分位数4的95% CI	2.2	>1.1	3.3	
	13	na	42	

[0367] 表12:从队列1(患者在48小时内进展未超越RIFLE阶段0或R)所收集的招募EDTA样品中与从队列2(受试者在48小时内达到RIFLE阶段I或F)所收集的招募EDTA样品中的标记物浓度的比较。队列2包含从已处于RIFLE阶段I或F的患者得到的招募样品。

[0368] 血栓调节蛋白

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
[0369]	中值	6800	6700	nd	6900	6700
	平均值	7500	8300	nd	7800	8200
	标准偏差	3100	4300	nd	3200	4400
	p(t-检验)		0.30	nd		0.66
	最小值	2300	3600	nd	2300	3600
	最大值	18000	20000	nd	18000	20000
	n(样品)	95	23	nd	80	22
	n(患者)	95	23	nd	80	22

[0370]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.53	nd	0.48
SE	0.068	nd	0.070
p	0.68	nd	0.81
n队列1	95	nd	80
n队列2	23	nd	22
截止值1	6100	nd	6100
敏感性1	74%	nd	73%
	36%	nd	30%

[0371]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
特异性1			
截止值2	4700	nd	4700
敏感性2	83%	nd	82%
特异性2	18%	nd	12%
截止值3	4200	nd	4200
敏感性3	91%	nd	91%
特异性3	11%	nd	8%
截止值4	8500	nd	8800
敏感性4	30%	nd	27%
特异性4	71%	nd	70%
截止值5	9400	nd	9900
敏感性5	26%	nd	23%
特异性5	80%	nd	80%
截止值6	12000	nd	12000
敏感性6	13%	nd	14%
特异性6	91%	nd	90%
OR四分位数2	0.96	nd	0.63
P值	0.95	nd	0.53
OR四分位数2的95% CI	0.27 3.4	nd nd	0.16 2.6
OR四分位数3	0.61	nd	1.0
P值	0.49	nd	1.0
OR四分位数3的95% CI	0.15 2.5	nd nd	0.28 3.6
OR四分位数4	1.2	nd	1.1
P值	0.81	nd	0.94
OR四分位数4的95% CI	0.34 4.0	nd nd	0.29 3.8

[0372] 免疫球蛋白A

[0373]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	2.9E6	3.3E6	nd	nd	2.6E6	3.3E6
平均值	3.4E6	3.8E6	nd	nd	3.3E6	3.8E6
标准偏差	2.0E6	1.4E6	nd	nd	2.0E6	1.4E6
p(t-检验)		0.55	nd	nd		0.45
最小值	840000	2.0E6	nd	nd	840000	2.0E6
最大值	1.0E7	6.7E6	nd	nd	1.0E7	6.7E6
n (样品)	44	10	nd	nd	37	10
n (患者)	44	10	nd	nd	37	10

[0374]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.62	nd	0.65
SE	0.10	nd	0.10
p	0.23	nd	0.14
n队列1	44	nd	37
n队列2	10	nd	10
截止值1	3.1E6	nd	3.1E6
敏感性1	70%	nd	70%
特异性1	61%	nd	65%
截止值2	2.6E6	nd	2.6E6
敏感性2	80%	nd	80%
特异性2	48%	nd	51%
截止值3	2.6E6	nd	2.6E6
敏感性3	90%	nd	90%
特异性3	48%	nd	51%
截止值4	3.7E6	nd	3.5E6
敏感性4	40%	nd	40%
特异性4	70%	nd	70%
截止值5	4.9E6	nd	4.6E6
敏感性5	20%	nd	20%
特异性5	82%	nd	81%
截止值6	5.9E6	nd	5.9E6
敏感性6	10%	nd	10%
特异性6	91%	nd	92%
OR四分位数2	2.0	nd	2.0
P值	0.59	nd	0.59
OR四分位数2的95% CI	0.16 25	nd nd	0.16 26
OR四分位数3	7.5	nd	3.3
P值	0.090	nd	0.33
OR四分位数3的95% CI	0.73 77	nd nd	0.29 38
OR四分位数4	2.0	nd	5.0
P值	0.59	nd	0.19
OR四分位数4的95% CI	0.16 25	nd nd	0.46 54

[0375] 金属蛋白酶抑制剂4

[0376]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
中值	2200	3500	nd	nd	2300	3400
平均值	2600	3200	nd	nd	2600	3200
标准偏差	1500	1800	nd	nd	1600	1800

[0377]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列1	队列2	队列1	队列2	队列1	队列2
p(t-检验)		0.070	nd	nd		0.17
最小值	510	630	nd	nd	510	630
最大值	10000	8100	nd	nd	10000	8100
n (样品)	95	23	nd	nd	80	22
n (患者)	95	23	nd	nd	80	22

[0378]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.63	nd	0.61
SE	0.068	nd	0.071
p	0.064	nd	0.13
n队列1	95	nd	80
n队列2	23	nd	22
截止值1	1600	nd	1600
敏感性1	74%	nd	73%
特异性1	32%	nd	32%
截止值2	1500	nd	1500
敏感性2	83%	nd	82%
特异性2	24%	nd	24%
截止值3	1200	nd	1200
敏感性3	91%	nd	91%
特异性3	13%	nd	11%
截止值4	3000	nd	3100
敏感性4	61%	nd	59%
特异性4	71%	nd	70%
截止值5	3600	nd	3600
敏感性5	43%	nd	41%
特异性5	80%	nd	80%
截止值6	4400	nd	4500
敏感性6	22%	nd	18%
特异性6	91%	nd	90%
OR四分位数2	0.53	nd	0.52
P值	0.42	nd	0.41
OR四分位数2的95% CI	0.12 2.5	nd	0.11 2.5
OR四分位数3	1.0	nd	1.0
P值	1.0	nd	1.0
OR四分位数3的95% CI	0.26 3.9	nd	0.25 4.0
OR四分位数4	2.4	nd	2.1
	0.16	nd	0.25

[0379]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
P值	0.70	nd	0.59
OR四分位数4的95% CI	8.2	nd	7.5

[0380] 对于本领域技术人员而言,虽然本发明足够详细地描述和示例了其制备和使用,但在不脱离本发明的精神和范围的情况下,多种替代、修改和改进是显而易见的。本文中提供的实施例代表优选的实施方案,是示例性的,不旨在限制本发明的范围。本领域技术人员可想到其中的修改和其它用途。这些修改包括在本发明的精神内,并由权利要求的范围界定。

[0381] 对于本领域技术人员显而易见的是,在不脱离本发明范围和精神的情况下,可对本文中公开的本发明进行各种替代和修改。

[0382] 本说明书内所提到的所有专利和公开案表示本发明所属领域的普通技术人员的水平。所有专利和公开案以引用的方式并入本文,引用程度如同每个单独公开案以引用的方式具体且单独地并入一般。

[0383] 本文中以适当说明性的方式描述的本发明可在本文中未具体公开的任何要素或多个要素、任何限制或多种限制不存在的情况下实施。因此,例如,在本文中各实施例中,术语“包括”、“基本上由…组成”和“由…组成”中任一者可由其它两个术语中的任一者替代。已使用的术语和表述用作描述而非限制的术语,且在这种术语和表述的使用中无意排除所示和所述特征的任何等效表述或其部分,但应了解,可在所要求的本发明范围内进行多种修改。因此,应了解,虽然本发明已具体通过优选的实施方案和可选的特征进行公开,但本文中所公开的概念的修改和变化可被本领域技术人员采用,并且这些修改和变化可认为在所附权利要求所界定的本发明范围内。

[0384] 其它实施方案在所附权利要求中给出。