



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102597258 B

(45) 授权公告日 2016. 02. 17

(21) 申请号 201080013530. X

(74) 专利代理机构 北京市铸成律师事务所

(22) 申请日 2010. 02. 05

11313

代理人 田强

(30) 优先权数据

(51) Int. Cl.

61/150, 376 2009. 02. 06 US

C12Q 1/02(2006. 01)

61/150, 397 2009. 02. 06 US

61/162, 410 2009. 03. 23 US

61/162, 404 2009. 03. 23 US

61/162, 401 2009. 03. 23 US

61/166, 337 2009. 04. 03 US

(56) 对比文件

US 2008/254485 , 2008. 10. 16, 摘要, 说明书
第【0010】段, 权利要求 1-48.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

审查员 樊颖

2011. 09. 29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/023294 2010. 02. 05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/091233 EN 2010. 08. 12

(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

权利要求书2页 说明书33页 附图57页

(54) 发明名称

肾损伤和肾衰竭的诊断及预后

(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标记物的测定方法, 所述一种或多种标记物选自在肾损伤中作为诊断和预后生物标记物的可溶性晚期糖基化终末产物特异性受体、杀菌渗透性增强蛋白、白介素-12、成纤维细胞生长因子 23、维生素 K- 依赖性蛋白 C 和肠脂肪酸结合蛋白。

1. 用于进行一种或多种测定的试剂在制备评价受试者肾状态的诊断试剂中的用途, 所述评价受试者肾状态包括:

进行一种或多种测定, 所述测定设定成检测取自受试者尿液样本上的肾损伤标记物维生素 K- 依赖性蛋白 C, 从而提供一个或多个测定结果; 以及

将所述测定结果与所述受试者的所述肾状态的危险分级、分期、预后、分类和监测中的一种或多种相关联, 其中所述相关联步骤包括根据所述测定的结果确定所述受试者日后肾状态的一种或多种变化的可能性, 其中所述日后肾状态的一种或多种变化选自日后急性肾功能损伤、日后急性肾功能衰弱和日后急性肾衰竭 (ARF),

其中日后肾状态的一种或多种变化的可能性是指在选自以下的一段时间内发生所关注的事件: 48 小时、36 小时、24 小时和 12 小时。

2. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述测定结果包括维生素 K- 依赖性蛋白 C 的测定浓度,

且所述相关联步骤包括对每一测定结果而言, 将所述测定浓度与阈值浓度相比较; 且

当所述测定浓度高于所述阈值时, 确定所述受试者日后罹患急性肾功能损伤、日后罹患急性肾功能衰弱或日后罹患 ARF 的可能性增大, 此为相对于当所述测定浓度低于所述阈值时确定的可能性而言, 或者当所述测定浓度低于所述阈值时, 确定所述受试者日后罹患急性肾功能损伤、日后罹患急性肾功能衰弱或日后罹患 ARF 的可能性减小, 此为相对于当所述测定浓度高于所述阈值时确定的可能性而言。

3. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述日后肾状态的一种或多种变化包括与所述受试者罹患的急性肾损伤相关的临床结果。

4. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述测定结果包括维生素 K- 依赖性蛋白 C 的测定浓度,

且所述相关联步骤包括对每一测定结果而言, 将所述测定浓度与阈值浓度相比较, 且

当所述测定浓度高于所述阈值时, 确定所述受试者继发急性肾损伤、AKI 的恶化阶段、死亡、对肾替代疗法的需求、对移除肾脏毒素的需求或晚期肾病的可能性增大, 此为相对于当所述测定浓度低于所述阈值时确定的可能性而言, 或者当所述测定浓度低于所述阈值时, 确定所述受试者继发急性肾损伤、AKI 的恶化阶段、死亡、对肾替代疗法的需求、对移除肾脏毒素的需求或晚期肾病的可能性减小, 此为相对于当所述测定浓度高于所述阈值时确定的可能性而言。

5. 根据权利要求 1 所述的用途, 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。

6. 根据权利要求 1 所述的用途, 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、肝硬化、败血症; 蛋白尿、肾小球过滤低于正常范围、血清肌酐高于正常范围; 肾功能不全、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。

7. 根据权利要求 6 所述的用途, 其中所述大血管手术选自冠状动脉搭桥。

8. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述相关联步骤包括根据所述测定结果确定受试

者是否出现急性肾功能损伤、急性肾功能衰弱或 ARF 中的一种或多种的诊断。

9. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述相关联步骤包括根据所述测定结果评估已罹患急性肾功能损伤、急性肾功能衰弱或 ARF 的受试者的肾功能是否改善或恶化。

10. 根据权利要求 9 所述的用途,其中所述测定结果包括维生素 K- 依赖性蛋白 C 的测定浓度,

且所述相关联步骤包括对每一测定结果而言,将所述测定浓度与阈值浓度相比较,且当所述测定浓度高于所述阈值时,确定所述受试者的急性肾功能恶化,或当所述测定浓度低于所述阈值时,确定肾功能改善,其中所述肾功能改善是关于急性肾功能损伤、急性肾功能衰弱和急性肾衰竭的改善。

11. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述评价受试者肾状态是确定所述受试者日后是否有出现急性肾功能损伤的危险。

12. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述评价受试者肾状态是确定所述受试者日后是否有出现急性肾功能衰弱的危险。

13. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述评价受试者肾状态是确定所述受试者日后是否有出现急性肾衰竭的危险。

14. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述评价受试者肾状态是确定所述受试者日后是否有出现需要进行肾替代疗法的危险。

15. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述评价受试者肾状态是确定所述受试者日后是否有出现需要进行肾移植的危险。

16. 根据权利要求 2 所述的用途,其中所述日后肾状态的一种或多种变化包括从获取尿液样本之时起 48 小时内的日后急性肾功能损伤、日后急性肾功能衰弱和日后急性肾衰竭 (ARF) 中的一种或多种。

17. 根据权利要求 2 所述的用途,其中所述日后肾状态的一种或多种变化包括从获取尿液样本之时起 24 小时内的日后急性肾功能损伤、日后急性肾功能衰弱和日后急性肾衰竭 (ARF) 中的一种或多种。

18. 用于对肾损伤标记物维生素 K- 依赖性蛋白 C 进行测定的试剂在制备用于罹患急性肾损伤的受试者的肾状态的危险分级、分期、预后、分类和监测中的一种或多种的诊断试剂中的用途。

19. 根据权利要求 4 所述的用途,其中确定所述受试者继发急性肾损伤、AKI 的恶化阶段、死亡、需要进行肾替代疗法、需要移除肾脏毒素或晚期肾病的可能性增大或减小是指从获取所述受试者体尿液本之时起 48 小时内可能发生所关注事件的可能性。

20. 根据权利要求 4 所述的用途,其中确定所述受试者继发急性肾损伤、AKI 的恶化阶段、死亡、需要进行肾替代疗法、需要移除肾脏毒素或晚期肾病的可能性增大或减小是指从获取所述受试者体尿液本之时起 24 小时内可能发生所关注事件的可能性。

肾损伤和肾衰竭的诊断及预后

技术领域

[0001] 本发明要求于 2009 年 2 月 6 日提交的美国临时专利申请 61/150,376、2009 年 2 月 6 日提交的 61/150,397、2009 年 3 月 23 日提交的 61/162,404、2009 年 3 月 23 日提交的 61/162,410 以及 2009 年 4 月 3 日提交的 61/166,337 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

[0002] 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。

[0003] 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。

[0004] 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。

[0005]

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	
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、

[0006]

	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；神经性：抗胆碱药物、上或下运动神经元病变

[0007] 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%。

[0008] 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。

[0009] 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。

[0010] 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:

[0011] “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 ;

[0012] “损伤”:血清肌酐较基线增长 2.0 倍,或 12 小时尿量 < 0.5ml/kg/hr ;

[0013] “衰竭”:血清肌酐较基线增长 3.0 倍,或肌酐 > 355 μ 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;

[0014] 并包括两个临床结果:

[0015] “丧失”:对肾替代疗法的持续需求超过四周。

[0016] “ESRD”:晚期肾病 - 对透析的需求超过 3 个月。

[0017] 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。

[0018] 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:

[0019] “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;

[0020] “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;

[0021] “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。

[0022] 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。

[0023] 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,血清肌酐并非是准确的肾脏状态及 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。

[0024] 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。

发明概要

[0025] 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：可溶性晚期糖基化终末产物特异性受体、杀菌渗透性增强蛋白、白介素-12、成纤维细胞生长因子 23、维生素 K- 依赖性蛋白 C 和肠脂肪酸结合蛋白（本文中统称“肾损伤标记物”，单称一种“肾损伤标记物”）。

[0026] 这些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。

[0027] 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体液样本中的一种或多种本发明的肾损伤标记物。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标记物的测定浓度：可溶性晚期糖基化终末产物特异性受体、杀菌渗透性增强蛋白、白介素-12、成纤维细胞生长因子 23、维生素 K- 依赖性蛋白 C 和肠脂肪酸结合蛋白。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。

[0028] 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。

[0029] 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。

[0030] 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。

[0031] 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。

[0032] 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。

[0033] 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。

[0034] 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。

[0035] 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,正在经历或经历过大大血管手术、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。

[0036] 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标记物的测定

浓度：可溶性晚期糖基化终末产物特异性受体、杀菌渗透性增强蛋白、白介素-12、成纤维细胞生长因子 23、维生素 K- 依赖性蛋白 C 和肠脂肪酸结合蛋白。以下是优选的诊断实施方案。

[0037] 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）。

[0038] 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）。

[0039] 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）。

[0040] 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）。

[0041] 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)。

[0042] 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标记物的测定浓度:可溶性晚期糖基化终末产物特异性受体、杀菌渗透性增强蛋白、白介素-12、成纤维细胞生长因子 23、维生素 K- 依赖性蛋白 C 和肠脂肪酸结合蛋白。以下是优选的监测实施方案。

[0043] 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。

[0044] 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。

[0045] 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。

[0046] 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。

[0047] 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标记物的测定浓度:可溶性晚期糖基化终末产物特异性受体、杀菌渗透性增强蛋白、白介素-12、成纤维细胞生长因子 23、维生素 K- 依赖性蛋白 C 和肠脂肪酸结合蛋白。以下是优选的分类实施方案。

[0048] 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。

[0049] 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。

[0050] 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。

[0051] 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。

[0052] 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:

[0053] 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;

[0054] 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;

[0055] 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;

[0056] 至少约75%敏感性与至少约75%特异性的组合;

[0057] 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

[0058] 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。

[0059] 在任何上述测量情况下的术语“约”指给定测量值 $\pm 5\%$ 。

[0060] 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。

[0061] 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。

[0062] 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。

[0063] 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。

[0064] 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。

[0065] 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。

[0066] 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、苯基砷酸盐、ssDNA、dsDNA等)而被间接检测的分子。

[0067] 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。

附图说明

[0068] 图1提供根据实施例6确定的数据表, 用以比较在由队列1(进展未超越RIFLE阶段0的患者)收集的尿样中和在由队列2中达到阶段R、I或F之前0、24小时及48小时所收集的受试者尿样中的标记物水平。表中提供各标记物的不同阈值(截止值)水平的描述性统计、AUC分析及敏感性、特异性和比值比的计算。

[0069] 图2提供根据实施例7确定的数据表, 用以比较在由队列1(进展未超越RIFLE阶段0或R的患者)收集的尿样中和在由队列2中达到阶段I或F之前0、24小时及48小时所收集的受试者尿样中的标记物水平。表中提供各标记物的不同阈值(截止值)水平的描述性统计、AUC分析及敏感性、特异性和比值比的计算。

[0070] 图3提供根据实施例8确定的数据表, 用以比较在由队列1(达到但进展未超越

RIFLE 阶段 R 的患者)收集的尿样中和在由队列 2 中达到阶段 I 或 F 之前 0、24 小时及 48 小时所收集的受试者尿样中的标记物水平。表中提供各标记物的不同阈值(截止值)水平的描述性统计、AUC 分析及敏感性、特异性和比值比的计算。

[0071] 图 4 提供根据实施例 9 确定的数据表,用以比较在由队列 1(进展未超越 RIFLE 阶段 0 的患者)收集的尿样中和在由队列 2 中达到阶段 F 之前 0、24 小时及 48 小时所收集的受试者尿样中的标记物水平。表中提供各标记物的不同阈值(截止值)水平的描述性统计、AUC 分析及敏感性、特异性和比值比的计算。

[0072] 图 5 提供根据实施例 6 确定的数据表,用以比较在由队列 1(进展未超越 RIFLE 阶段 0 的患者)收集的的血浆样本中和在由队列 2 中达到阶段 R、I 或 F 之前 0、24 小时及 48 小时所收集的受试者血浆样本中的标记物水平。表中提供各标记物的不同阈值(截止值)水平的描述性统计、AUC 分析及敏感性、特异性和比值比的计算。

[0073] 图 6 提供根据实施例 7 确定的数据表,用以比较在由队列 1(进展未超越 RIFLE 阶段 0 或 R 的患者)收集的的血浆样本中和在由队列 2 中达到阶段 I 或 F 之前 0、24 小时及 48 小时所收集的受试者血浆样本中的标记物水平。表中提供各标记物的不同阈值(截止值)水平的描述性统计、AUC 分析及敏感性、特异性和比值比的计算。

[0074] 图 7 提供根据实施例 8 确定的数据表,用以比较在由队列 1(达到但进展未超越 RIFLE 阶段 R 的患者)收集的的血浆样本中和在由队列 2 中达到阶段 I 或 F 之前 0、24 小时及 48 小时所收集的受试者血浆样本中的标记物水平。表中提供各标记物的不同阈值(截止值)水平的描述性统计、AUC 分析及敏感性、特异性和比值比的计算。

[0075] 图 8 提供根据实施例 9 确定的数据表,用以比较在由队列 1(进展未超越 RIFLE 阶段 0 的患者)收集的的血浆样本中和在由队列 2 中达到阶段 F 之前 0、24 小时及 48 小时所收集的受试者血浆样本中的标记物水平。表中提供各标记物的不同阈值(截止值)水平的描述性统计、AUC 分析及敏感性、特异性和比值比的计算。

具体实施方式

[0076] 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,将一种或多种选自可溶性晚期糖基化终末产物特异性受体、杀菌渗透性增强蛋白、白介素-12、成纤维细胞生长因子 23、维生素 K-依赖性蛋白 C 和肠脂肪酸结合蛋白的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。

[0077] 对于本文件来说,应用以下定义:

[0078] 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。

[0079] 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。

[0080] 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。

[0081] 关于这一点，技术人员可以理解的是，由免疫测定获得的信号是在一种或多种抗体与靶生物分子（即分析物）和含与抗体结合的必要表位的多肽间形成复合物的直接结果。

[0082] 虽然这种测定可检测全长生物标记物，并且测定结果可表示成所关注生物标记物的浓度，但源自测定的信号实际上是样本中存在的所有这种“免疫反应性”多肽的结果。也可通过免疫测定之外的方法来确定生物标记物的表达，包括蛋白质测量（例如，斑点印迹法、蛋白质印迹法（western blots）、色谱法、质谱法等）和核酸测量（mRNA 量化）。这份清单并不意味着限制性。

[0083] 如本文中所用，术语“可溶性晚期糖基化终末产物特异性受体”指衍生自晚期糖基化终末产物特异性受体前体的生物样本中存在的一种或多种非膜结合的多肽（Swiss-Prot Q15109 (SEQ ID NO :1)）。

[0084]	10	20	30	40	50	60
[0085]	MAAGTAVGAW	VLVLSLWGAV	VGAQNITARI	GEPLVLKCKG	APKKPPQRLE	WKLNTGRTEA
[0086]	70	80	90	100	110	120
[0087]	WKVLSPQGGG	PWDSVARVLP	NGSLFLPAVG	IQDEGIFRCQ	AMNRNGKETK	SNYRVRVYQI
[0088]	130	140	150	160	170	180
[0089]	PGKPEIVDSA	SELTAGVPNK	VGTCVSEGSY	PAGTLSPHLD	GKPLVPNEKG	VSVKEQTRRH
[0090]	190	200	210	220	230	240
[0091]	PETGLFTLQS	ELMVTPARGG	DPRPTFSCSF	SPGLPRHRAL	RTAPIQPRVW	EPVPLEEVQL
[0092]	250	260	270	280	290	300
[0093]	VVEPEGGA	PGGTVTLTCE	VPAQPSPQIH	WMKDGVPPLP	PPSPVLILPE	IGPQDQGTYS
[0094]	310	320	330	340	350	360
[0095]	CVATHSSHGP	QESRAVSISI	IEPGGEGPTA	GSVGGSGLGT	LALALGILGG	LGTAALLIGV
[0096]	370	380	390	400		
[0097]	ILWQRRQRRG	EERKAPENQE	EEEERAELNQ	SEEPEAGESS	TGGP	

[0098] 或其剪接变体 (SEQ ID NO :2)

[0099]	10	20	30	40	50	60
[0100]	MAAGTAVGAW	VLVLSLWGAV	VGAQNITARI	GEPLVLKCKG	APKKPPQRLE	WKLGGGPWDS
[0101]	70	80	90	100	110	120
[0102]	VARVLPNGSL	FLPAVGIIQDE	GIFRCQAMNR	NGKETKSNYR	VRVYQIPGKP	EIVDSASELT
[0103]	130	140	150	160	170	180

[0104] AGVPNKVGTC VSEGSYPAGT LSWHLDGKPL VPNEKGVSVK EQTRRH PETG LFTLQSELMV
 [0105] 190 200 210 220 230 240
 [0106] TPARGGDPRP TFSCSFSPGL PRHRALRTAP IQPRVWEPVP LEEVQLVVEP EGGAVAPGGT
 [0107] 250 260 270 280 290 300
 [0108] VTLTCEVPAQ PSPQIHWMD VSDLERGAGR TRRGGANCL CGRIRAGNSS PGPGDPGRPG
 [0109] 310 320 330 340
 [0110] DSRPAHWGHL VAKAATPRRG EEGPRKPGGR GGACRTESVG GT

[0111] 晚期糖基化终末产物特异性受体是具有大胞外域的单通 I 型膜蛋白,其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晚期糖基化终末产物特异性受体的可溶形式存在的。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。在晚期糖基化终末产物特异性受体中已确定了以下域:

[0112]

残基	长度	域 ID
1-22	22	信号序列
23-404	382	晚期糖基化终末产物特异性受体
23-342	230	胞外域
343-363	21	跨膜域
364-404	41	细胞质域

[0113] 如本文中所用,术语“杀菌渗透性增强蛋白”指在衍生自杀菌渗透性增强蛋白前体的生物样本中存在的一种或多种多肽 (Swiss-Prot P17213 (SEQ ID NO :3))。

[0114] 10 20 30 40 50 60
 [0115] MRENMARGPC NAPRWASLMV LVAIGTAVTA AVNPGVVVRI SQKGLDYASQ QGTAALQKEL
 [0116] 70 80 90 100 110 120
 [0117] KRIKIPDYS SFKIKHLGKG HYSFYSDIR EFQLPSSQIS MVPNVGLKFS ISNANIKISG
 [0118] 130 140 150 160 170 180
 [0119] KWKAQKRFLK MSGNFDLSIE GMSISADLKL GSNPTSGKPT ITCSSCSSHI NSVHVHISKS
 [0120] 190 200 210 220 230 240
 [0121] KVGWLIQLFH KKIESALRNK MNSQVCEKVT NSVSSELQPY FQTLPMVTKI DSVAGINYGL
 [0122] 250 260 270 280 290 300
 [0123] VAPPATTAET LDVQMKGEFY SENHHNPPPF APPVMEFPAA HDRMVYLGLS DYFFNTAGLV
 [0124] 310 320 330 340 350 360
 [0125] YQEAGVLKMT LRDDMIPKES KFRLTTKFFG TFLPEVAKKF PNMKIQIHVS ASTPPHLSVQ
 [0126] 370 380 390 400 410 420
 [0127] PTGLTFYPAV DVQAFVLPN SSLASLFLIG MHTTGSM EVS AESNRLVGEL KLDRLLELKL

[0128]	430	440	450	460	470	480
[0129]	HSNIGFPFVE LLQDIMNYIV PILVLPRVNE KLQKGFPLPT PARVQLYNVV LQPHQNFLLF					
[0130]	GADV VYK					
[0131]	在杀菌渗透性增强蛋白中已确定了以下域：					
[0132]	残基	长度	域 ID			
[0133]	1-31	31	信号序列			
[0134]	32-487	456	杀菌渗透性增强蛋白			
[0135]	Holo- 白介素 -12 是包含 α 和 β 亚单元的异质二聚体。如本文中所用,术语“白介素 -12”指衍生自白介素 -12 前体的生物样本中存在的一种或多种多肽 (Swiss-Prot P29459(α 亚单元) (SEQ ID NO :4))：					
[0136]	10	20	30	40	50	60
[0137]	MCPARSLLLV ATLVLLDHLS LARNLPVATP DPGMFPCLHH SQNLLRAVSN MLQKARQTLE					
[0138]	70	80	90	100	110	120
[0139]	FYPCTSEEID HEDITKDKTS TVEACLPLEL TKNESCLNSR ETSFITNGSC LASRKTSFMM					
[0140]	130	140	150	160	170	180
[0141]	ALCLSSIYED LKMYQVEFKT MNAKLLMDPK RQIFLDQNML AVIDELMQAL NFNSETVPQK					
[0142]	190	200	210			
[0143]	SSLEEPDFYK TKIKLCILLH AFRIRAVTID RVMSYLNAS					
[0144]	(和 Swiss-Prot P29460(β 亚单元) (SEQ ID NO :5))：					
[0145]	10	20	30	40	50	60
[0146]	MCHQQLVISW FSLVFLASPL VAIWELKKDV YVVELDWYPD APGEMVVLTC DTPEEDGITW					
[0147]	70	80	90	100	110	120
[0148]	TLDQSSEVLG SGKTLTIQVK EFGDAGQYTC HKGGEVLSSH LLLLHKKEDG IWSTDILKDQ					
[0149]	130	140	150	160	170	180
[0150]	KEPKNKTFLR CEAKNYSGRF TCWWLTIST DLTFSVKSSR GSSDPQGVTC GAATLSAERV					
[0151]	190	200	210	220	230	240
[0152]	RGDNKEYEYS VECQEDSACP AAESLPIEV MVDVHKLKY ENYTSSFFIR DIIKPDPPKN					
[0153]	250	260	270	280	290	300
[0154]	LQLKPLKNSR QVEVSWEYPD TWSTPHSYFS LTFCVQVQ GK SKREKKDRVF TDKTSATVIC					
[0155]	310	320				
[0156]	RKNASISVRA QDRYYSSSWS EWASVPCS					
[0157]	在白介素 -12 α 亚单元中已确定了以下域：					
[0158]	残基	长度	域 ID			
[0159]	1-22	22	信号肽			
[0160]	23-219	197	白介素 -12 α 亚单元			
[0161]	在白介素 -12 β 亚单元中已确定了以下域：					
[0162]	残基	长度	域 ID			
[0163]	1-22	22	信号肽			
[0164]	23-328	306	白介素 -12 β 亚单元			

[0165] 因此,如本文中所用,术语“白介素-12”包括单独的 α 和 β 亚单元及 holo- 白介素 12(包含 α 和 β 亚单元的异质二聚体)。技术人员会理解到,由免疫测定获得的信号是一种或多种抗体与靶生物分子(即,分析物)和含与抗体结合的必要表位的多肽之间形成复合物的直接结果。例如,可以制定夹心测定,其中两抗体结合于 α 链,两抗体结合于 β 轻链,或者一抗体结合于 α 链,一抗体结合于 β 链。虽然这种测定可检测全长 holo- 白介素-12 分子,并将测定结果表示成白介素-12 的浓度,但来自测定的信号实际上是样本中存在的所有这种“免疫反应性”多肽的结果。

[0166] 如本文中所用,术语“成纤维细胞生长因子 23”指衍生自成纤维细胞生长因子 23 前体的生物样本中存在的一种或多肽(Swiss-Prot Q9GZV9(SEQ ID NO:6))。

[0167]	10	20	30	40	50	60
[0168]	MLGARLRLWV	CALCSVCSMS	VLRAYPNASP	LLGSSWGGLI	HLYTATARNS	YHLQIHKNHG
[0169]	70	80	90	100	110	120
[0170]	VDGAPHQTIY	SALMIRSEDA	GFVVITGVMS	RRYLCMDFRG	NIFGSHYFDP	ENCRFQHQT
[0171]	130	140	150	160	170	180
[0172]	ENGYDVYHSP	QYHFLVSLGR	AKRAFLPGMN	PPPYSQFLSR	RNEIPLIHFN	TPIPRRHTRS
[0173]	190	200	210	220	230	240
[0174]	AEDDSERDPL	NVLKPRARMT	PAPASCSQEL	PSAEDNSPMA	SDPLGVVRGG	RVHTHAGGTG
[0175]	250					
[0176]	PEGCRPFAKF	I				

[0177] 在成纤维细胞生长因子 23 中已确定了以下域:

[0178]

残基	长度	域 ID
1-24	24	信号序列
25-251	227	成纤维细胞生长因子 23
25-179	155	成纤维细胞生长因子 23 N-末端肽
180-251	72	成纤维细胞生长因子 23 C-末端肽

[0179] 如本文中所用,术语“肠脂肪酸结合蛋白”指衍生自肠脂肪酸结合蛋白前体的生物样本中存在的一种或多肽(Swiss-Prot P12104(SEQ ID NO:7))。

[0180]	10	20	30	40	50	60
[0181]	MAFDSTWKVD	RSENYDKFME	KMGVNIVKRK	LAAHDNLKLT	ITQEGNKFTV	KESSAFRNIE
[0182]	70	80	90	100	110	120
[0183]	VVFELGVTFN	YNLADGTEL	GTWSLEGK	IGKFKRTDNG	NELNTVREII	GDELVQTYVY
[0184]	130					
[0185]	EGVEAKRIFK	KD				

[0186] 在肠脂肪酸结合蛋白中已确定了以下域:

[0187] 残基 长度 域 ID

- [0188] 1 1 引发剂蛋氨酸
- [0189] 2-132 131 肠脂肪酸结合蛋白
- [0190] 如本文中所用,术语“维生素 K- 依赖性蛋白 C”指衍生自维生素 K- 依赖性蛋白 C 前体的生物样本中存在的一种或多种多肽 (SwiSS-Prot P04070 (SEQ ID NO :8))
- [0191] 10 20 30 40 50 60
- [0192] MWQLTSLLLF VATWGISGTP APLDSVFSSS ERAHQVLRIR KRANSFLEEL RHSSLERECI
- [0193] 70 80 90 100 110 120
- [0194] EEICDFEAK EIFQNVDDTL AFWSKHVDGD QCLVLPLEHP CASLCCGHGT CIDGIGSFSC
- [0195] 130 140 150 160 170 180
- [0196] DCRSGWEGRF CQREVSFLN CSLDNGGCTHY CLEEVGWRRR SCAPGYKLGD DLLQCHPAVK
- [0197] 190 200 210 220 230 240
- [0198] FPCGRPWKRM EKKRSHLKR D TEDQEDQVDP RLIDGKMTRR GDSPWQVVLL DSKKKLACGA
- [0199] 250 260 270 280 290 300
- [0200] VLIHPSWVLT AAHCMDSEK LLVRLGEYDL RRWEKWELDL DIKEV FVHPN YSKSTTDNDI
- [0201] 310 320 330 340 350 360
- [0202] ALLHLAQPAT LSQTIVPICL PDSGLAEREL NQAGQETLVT GWGYHSSREK EAKRNRTFVL
- [0203] 370 380 390 400 410 420
- [0204] NFIKIPVVPV NECSEVMSNM VSENMLCAGI LGDRQDACEG DSGGPMVASF HGTWFLVGLV
- [0205] 430 440 450 460
- [0206] SWGEGCGLLH NYGVYTKVSR YLDWIHGHIR DKEAPQKSWA P
- [0207] 在维生素 K- 依赖性蛋白 C 中已确定了以下域:
- [0208]

残基	长度	域 ID
1-32	32	信号序列
33-42	227	前肽
43-197	155	维生素 K-依赖性蛋白 C 轻链
200-461	262	维生素 K-依赖性蛋白 C 重链
200-211	12	激活肽

[0209] 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。

[0210] 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。

[0211] 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。

[0212] 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。

[0213] 如本文中所述的术语“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。

[0214] 如本文中所述术语“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。

[0215] 类似地,预后危险表示出现给定过程或结果的概率(“可能性”)。

[0216] 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”。

[0217] 标记物测定

[0218] 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。

[0219] 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。

[0220] 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、SPGCC 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。

[0221] 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。

[0222] 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、烷基和芳基卤化物与 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。

[0223] 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于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。

[0224] 抗体

[0225] 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。

[0226] 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} 。

[0227] 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。

[0228] 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情况下与前者而非后者的结合消失。

[0229] 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。

[0230] 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。

[0231] 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。

[0232] 测定关联

[0233] 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。

[0234] 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高程度的诊断确定性。因此,选择诊断阈值时涉及成本/效益分析。

[0235] 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时间变化。

[0236] 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。

[0237] 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。

[0238] 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。

[0239] 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。

[0240] 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。

[0241] 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);组织蛋白酶B(P07858);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 (CXCL 1, 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 (095631) ;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) ;精胺 / 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) ;Toll 样蛋白 4 (000206) ;总蛋白 ;肾小管间质肾炎抗原 (Q9UJW) ;尿调蛋白 (Tamm-Horsfall 蛋白, P07911) 。

[0242] 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) ;胱抑素 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 (014625) ;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。

[0243] 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。

[0244] 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。

[0245] 急性肾衰竭的诊断

[0246] 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:

[0247] $GFR = (\text{尿浓度} \times \text{尿流量}) / \text{血浆浓度}$

[0248] 通过 GFR 对体表面积的标准, 可假设每 1.73m^2 大约 $75-100\text{ml/min}$ 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。

[0249] 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 10-20%。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。

[0250] 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:

$$[0251] \quad C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times V}{P_{Cr}}$$

[0252] 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:

[0253]

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

[0254] 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 ($1.6-1.9$), 但极胖或极瘦患者应将其 CCr 按其实际的 BSA 进行校正:

[0255]

$$C_{Cr\text{-校正}} = \frac{C_{Cr} \times 1.73}{BSA}$$

[0256] 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。

[0257] 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: < 35mL/h (危险)、< 21mL/h (损伤) 或 < 4mL/h (衰竭)。

[0258] 选择治疗方案

[0259] 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。

[0260] 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。

[0261] 实施例 1:造影剂诱发肾病的样本收集

[0262] 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:

[0263] 纳入标准

[0264] 18 岁或以上的男性和女性;

[0265] 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);

[0266] 预期在造影剂施用后住院至少 48 小时。

[0267] 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。

[0268] 排除标准

[0269] 接受肾移植者;

[0270] 在造影程序前肾功能急性恶化;

[0271] 已接受透析 (急性或慢性) 或在招募时急需透析;

[0272] 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;

[0273] 在先前 30 天内参与了实验疗法的介入性临床研究;

[0274] 已知感染人类免疫缺陷病毒 (HIV) 或肝炎病毒。

[0275] 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 $4(\pm 0.5)$ 、 $8(\pm 1)$ 、 $24(\pm 2)$ 、 $48(\pm 2)$ 和 $72(\pm 2)$ 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。

[0276] 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 $4(\pm 0.5)$ 、 $8(\pm 1)$ 、 $24(\pm 2)$ 和 $48(\pm 2)$ 及 $72(\pm 2)$ 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。

[0277] 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 $< 80\text{mm Hg} = 5$ 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 $> 1.5\text{g/dL} = 4$ 个点或估计 $\text{GFR } 40\text{--}60\text{mL/min/1.73m}^2 = 2$ 个点， $20\text{--}40\text{mL/min/1.73m}^2 = 4$ 个点， $< 20\text{mL/min/1.73m}^2 = 6$ 个点。确定的危险性如下：CIN 和透析危险：总共 5 个点或更少 $= \text{CIN 危险 } -7.5\%$ ，透析危险 -0.04% ；总共 6–10 个点 $= \text{CIN 危险 } -14\%$ ，透析危险 -0.12% ；总共 11–16 个点 $= \text{CIN 危险 } -26.1\%$ ，透析危险 -1.09% ；总共 > 16 个点 $= \text{CIN 危险 } -57.3\%$ ，透析危险 -12.8% 。

[0278] 实施例 2：心脏手术的样本收集

[0279] 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：

[0280] 纳入标准

[0281] 18 岁或以上的男性和女性；

[0282] 经受心血管手术；

[0283] 肾替代危险分数的 Toronto/Ottawa 预测危险指数是至少 2 (Wijeysundera 等, JAMA 297:1801–9, 2007)；和

[0284] 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。

[0285] 排除标准

[0286] 已知怀孕；

[0287] 先前肾移植；

[0288] 招募前肾功能急性恶化（例如，任何类别的 RIFLE 标准）；

[0289] 已接受透析（急性或慢性）或招募时急需透析；

[0290] 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；

[0291] 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 $3(\pm 0.5)$ 、 $6(\pm 0.5)$ 、 $12(\pm 1)$ 、 $24(\pm 2)$ 和 $48(\pm 2)$ 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。

[0292] 实施例 3:急性患病患者的样本收集

[0293] 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:

[0294] 纳入标准

[0295] 18 岁或以上的男性和女性;

[0296] 研究群体 1:具有以下至少一种的大约 300 名患者:

[0297] 休克 ($SBP < 90\text{mmHg}$ 和 / 或需血管加压支持以维持 $MAP > 60\text{mmHg}$ 和 / 或文献记载的 SBP 下降至少 40mmHg);和

[0298] 败血病;

[0299] 研究群体 2:具有以下至少一种的大约 300 名患者:

[0300] 在招募的 24 小时内,按计算机化医嘱录入 (CPOE) 服用 IV 抗生素;

[0301] 在招募的 24 小时内接触造影剂;

[0302] 腹内压增加,伴急性失偿性心力衰竭;和

[0303] 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;

[0304] 研究群体 3:大约 300 名患者

[0305] 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 $BP < 90\text{mmHg}$ 和 / 或需血管加压支持以维持 $MAP > 60\text{mmHg}$ 和 / 或文献记载的 SBP 下降 $> 40\text{mmHg}$)、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。

[0306] 排除标准

[0307] 已知怀孕;

[0308] 入收容院的个体;

[0309] 先前肾移植;

[0310] 招募前已知肾功能急性恶化 (例如,任何类别的 RIFLE 标准);

[0311] 招募前 5 天内接受透析 (急性或慢性) 或招募时急需透析;

[0312] 已知感染人类免疫缺陷病毒 (HIV) 或肝炎病毒;

[0313] 仅满足上述的 $SBP < 90\text{mmHg}$ 纳入标准,按主治医师或首席研究者的意见不具有休克。

[0314] 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 $4(\pm 0.5)$ 和 $8(\pm 1)$ 小时;在招募后 $12(\pm 1)$ 、 $24(\pm 2)$ 和 $48(\pm 2)$ 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。

[0315] 实施例 4:免疫测定形式

[0316] 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。

[0317] 在以下实施例中,浓度表述如下:可溶性晚期糖基化终末产物特异性受体 -pg/mL、杀菌渗透性增强蛋白 -pg/mL、白介素 -12-pg/mL、成纤维细胞生长因子 23-ng/mL、维生素 K- 依赖性蛋白 C- 正常人类血清中所测得量的% (100%=约 1IU/, L 或 4-5 μ g/mL), 肠脂肪酸结合蛋白 -pg/mL。

[0318] 实施例 5 表面上健康的捐赠者和慢性疾病患者的样本

[0319] 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., 27625Commerce Center Dr., Temecula, CA 92590 和 Virginia Medical Research, Inc., 915First Colonial Rd., Virginia Beach, VA 23454)。在低于 -20°C 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。

[0320] 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., 915First 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°C 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。

[0321] 实施例 6 用于评价 RIFLE 阶段 0 的患者的肾状态的肾损伤标记物

[0322] 根据招募 7 天内达到按 RIFLE 标准确定的最大阶段,将重症监护病房(ICU)患者按肾状态分为无损伤(O)、有损伤危险(R)、损伤(I)和衰竭(F)。

[0323] 确定两队列,即进展未超越阶段 0 的(队列 1)患者和 10 天内达到阶段 R、I 或 F 的(队列 2)患者。为解决 ICU 患者所出现的正常标记物波动并从而评估监测 AKI 状态的效用,测量队列 1 所收集的尿样中的标记物水平。在队列 2 中,测量达到阶段 R、I 或 F 前 0、24 小时和 48 小时所收集的受试者尿样中的标记物浓度。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,本实施例(0 对 R、I、F)之前 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)。

[0324] 利用市售的分析试剂通过标准免疫测定法来测量每种标记物。产生每种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阶段 R、I 或 F 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。即,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,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,采用产生最严重 RIFLE 阶段的判定方法。

[0325] 利用 ROC 分析来确定区别队列 1(受试者仍处于 RIFLE 0)与队列 2(受试者发展到 RIFLE R、I 或 F)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 测试计算的。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。

[0326] 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。

[0327] 图 1 中显示本发明各标记物的这三种分析的结果。

[0328] 实施例 7 用于评价 RIFLE 阶段 0 和 R 的患者肾状态的肾损伤标记物

[0329] 如实施例 6 所述对患者进行分类和分析。然而,使达到阶段 R 但未发展到阶段 I 或 F 的患者与队列 1 中非损伤阶段 0 的患者同组。本实施例中的队列 2 仅包括发展到阶段 I 或 F 的患者。队列 1 中包括尿样中的标记物浓度。队列 2 中包括达到阶段 I 或 F 的 0、24 及 48 小时内收集的尿样中的标记物浓度。

[0330] 利用 ROC 分析来确定区别队列 1(受试者仍处于 RIFLE 0 或 R)与队列 2(受试者发展到 RIFLE I 或 F)的能力。

[0331] 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。

[0332] 图 2 中显示本发明各标记物的这三种分析的结果。

[0333] 实施例 8 用于评价自阶段 R 发展到阶段 I 和 F 的患者的肾状态的肾损伤标记物

[0334] 如实施例 6 所述对患者进行分类和分析,但在本实施例中仅包括达到阶段 R 的那些患者。队列 1 含有达到阶段 R 但 10 天内未发展到阶段 I 或 F 的患者,队列 2 仅包括发展到阶段 I 或 F 的患者。队列 1 和 2 的分析中包括达到阶段 R 的 12 小时内所收集的尿样中的标记物浓度。

[0335] 利用 ROC 分析来确定区别队列 1(受试者仍处于 RIFLE R)与队列 2(受试者发展到 RIFLE I 或 F)的能力。

[0336] 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。

[0337] 图 3 中显示本发明各标记物的这三种分析的结果。

[0338] 实施例 9 用于评价 RIFLE 阶段 0 的患者的肾状态的肾损伤标记物

[0339] 如实施例 6 所述对患者进行分类和分析。然而,分析中排除了达到阶段 R 或 I 但未发展到阶段 F 的患者。无损伤阶段 0 的患者包括在队列 1 中。在本实施例中,队列 2 仅包括发展到阶段 F 的患者。尿样中的最大标记物浓度包括在队列 1 的每个患者中。达到阶段 F 的 0、24 及 48 小时内收集的尿样中的最大标记物浓度包括在队列 2 的每个患者中。

[0340] 利用 ROC 分析来确定区别队列 1(受试者仍处于 RIFLE 0 或 R)与队列 2(受试者发展到 RIFLE I 或 F)的能力。

[0341] 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。

[0342] 图 4 中显示本发明各标记物的这三种分析的结果。

[0343] 实施例 10 用于评价 RIFLE 阶段 0 的患者的肾状态的肾损伤标记物

[0344] 根据招募 7 天内达到按 RIFLE 标准确定的最大阶段,将重症监护病房 (ICU) 患者按肾状态分为无损伤 (O)、有损伤危险 (R)、损伤 (I) 和衰竭 (F)。

[0345] 确定两队列,即进展未超越阶段 0 的 (队列 1) 患者和 10 天内达到阶段 R、I 或 F 的 (队列 2) 患者。为解决 ICU 患者所出现的正常标记物波动并从而评估监测 AKI 状态的效用,测量队列 1 所收集血样的血浆组分中的标记物水平。在队列 2 中,测量达到阶段 R、I 或 F 前 0、24 小时和 48 小时所收集的受试者血样的血浆组分中的标记物浓度。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队列所定义的最低疾病阶段的时间),分成 ± 12 小时的三个组。例如,本实施例 (O 对 R、I、F) 之前 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)。

[0346] 利用市售的分析试剂通过标准免疫测定法来测量每种标记物。产生每种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阶段 R、I 或 F 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。即,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,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,采用产生最严重 RIFLE 阶段的判定方法。

[0347] 利用 ROC 分析来确定区别队列 1 (受试者仍处于 RIFLE 0) 与队列 2 (受试者发展到 RIFLE R、I 或 F) 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 测试计算的。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。

[0348] 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。

[0349] 图 5 中显示本发明各标记物的这三种分析的结果。

[0350] 实施例 11 用于评价 RIFLE 阶段 0 和 R 的患者的肾状态的肾损伤标记物

[0351] 如实施例 10 所述般对患者进行分类和分析。然而,使达到阶段 R 但未发展到阶段 I 或 F 的患者与队列 1 中非损伤阶段 0 的患者同组。在本实施例中,队列 2 仅包含发展到阶段 I 或 F 的患者。队列 1 包括血样的血浆组分中的标记物浓度。队列 2 包括达到阶段 I 或 F 的 0、24 和 48 小时内所收集的的血样的血浆组分中的标记物浓度。

[0352] 利用 ROC 分析来确定区别队列 1 (受试者仍处于 RIFLE 0 或 R) 与队列 2 (受试者发展到 RIFLE I 或 F) 的能力。

[0353] 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。

[0354] 图 6 中显示本发明各标记物的这三种分析的结果。

[0355] 实施例 12 用于评价自阶段 R 发展到阶段 I 和 F 的患者的肾状态的肾损伤标记物

[0356] 如实施例 10 所述对患者进行分类和分析。但本实施例中仅包括达到阶段 R 的患者。队列 1 含有达到阶段 R 但 10 天内未发展到阶段 I 或 F 的患者,队列 2 仅包括发展到阶段 I 或 F 的患者。队列 1 和 2 的分析中包括达到阶段 R 的 12 小时内所收集的的血样的血浆组分中的标记物浓度。

[0357] 利用 ROC 分析来确定区别队列 1(受试者仍处于 RIFLE 0 或 R)与队列 2(受试者发展到 RIFLE I 或 F)的能力。

[0358] 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。

[0359] 图 7 中显示本发明各标记物的这三种分析的结果。

[0360] 实施例 13 用于评价 RIFLE 阶段 0 的患者的肾状态的肾损伤标记物

[0361] 如实施例 10 所述对患者进行分类和分析。然而,分析中排除了达到阶段 R 或 I 但未发展到阶段 F 的患者。无损伤阶段 0 的患者包括在队列 1 中。在本实施例中,队列 2 仅包括发展到阶段 F 的患者。血样的血浆组分中的最大标记物浓度包括在队列 1 的每个患者中。达到阶段 F 的 0、24 及 48 小时内收集的的血样的血浆组分中的最大标记物浓度包括在队列 2 的每个患者中。

[0362] 利用 ROC 分析来确定区别队列 1(受试者仍处于 RIFLE 0 或 R)与队列 2(受试者发展到 RIFLE I 或 F)的能力。

[0363] 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。

[0364] 图 8 中显示本发明各标记物的这三种分析的结果。

[0365] 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。

[0366] 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。

[0367] 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。

[0368] 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。

[0369] 其它实施方案在所附权利要求中给出。

晚期糖基化终末产物特异性受体

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	6.855	8.139	6.855	7.753	6.855	6.478
平均值	12.110	13.167	12.110	14.243	12.110	14.333
标准偏差	17.736	15.457	17.736	15.931	17.736	16.247
p (t-检验)		0.715		0.437		0.558
最小值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
最大值	157.048	60.844	157.048	60.844	157.048	48.133
n (样品)	117	50	117	59	117	26
n (本发明)	98	50	98	59	98	26

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	6.819	8.865	6.819	11.406	6.819	13.439
平均值	12.541	12.126	12.541	20.138	12.541	23.598
标准偏差	16.430	14.031	16.430	17.835	16.430	22.191
p (t-检验)		0.919		0.036		0.017
最小值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
最大值	157.048	54.823	157.048	57.901	157.048	63.671
n (样品)	259	17	259	23	259	14
n (本发明)	159	17	159	23	159	14

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	6.855	7.434	6.855	6.819	6.855	5.203
平均值	11.550	13.606	11.550	12.589	11.550	13.740
标准偏差	17.850	16.217	17.850	15.335	17.850	15.764
p (t-检验)		0.511		0.726		0.588
最小值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
最大值	157.048	60.844	157.048	60.844	157.048	48.133
n (样品)	106	44	106	49	106	23
n (本发明)	84	44	84	49	84	23

sCr或UO	AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
	0小时	0.51	0.049	117	50	0.781
	24小时	0.54	0.046	117	59	0.433
	48小时	0.49	0.062	117	26	0.858

仅sCr	AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
	0小时	0.50	0.073	259	17	0.960
	24小时	0.65	0.064	259	23	0.022
	48小时	0.65	0.082	259	14	0.065

仅UO	AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
	0小时	0.53	0.052	106	44	0.599
	24小时	0.50	0.050	106	49	0.934
	48小时	0.49	0.066	106	23	0.848

sCr或UO	AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
	0小时	4.1060226	70%	26%	1			
		2.695557	84%	16%	2	0.7	0.4	1.1
		2.4004743	90%	12%	3	1.0	0.6	1.5
		12.537211	30%	73%	4	1.1	0.7	1.7
		18.202346	20%	80%				

图 1-1

仅sCr

	25. 74785	16%	91%				
24小时	4. 7647201	73%	37%	1			
	3. 0449662	81%	25%	2	1. 5	1. 0	2. 3
	1. 1155724	92%	7%	3	1. 4	0. 9	2. 1
	12. 537211	29%	73%	4	1. 5	1. 0	2. 3
	18. 202346	24%	80%				
	25. 74785	19%	91%				
48小时	2. 0823337	81%	8%	1			
	2. 0823337	81%	8%	2	0. 4	0. 2	0. 9
	0	100%	0%	3	0. 5	0. 2	1. 0
	12. 537211	35%	73%	4	0. 9	0. 5	1. 6
	18. 202346	27%	80%				
	25. 74785	23%	91%				

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	3. 8341457	71%	29%	1			
	2. 4004743	82%	17%	2	0. 4	0. 1	1. 6
	0	100%	0%	3	1. 0	0. 4	2. 3
	12. 537211	29%	71%	4	1. 0	0. 4	2. 3
	18. 676326	18%	81%				
	34. 771676	6%	90%				
24小时	7. 114362	74%	54%	1			
	6. 5017597	83%	47%	2	1. 0	0. 3	3. 9
	2. 0823337	91%	12%	3	2. 9	1. 1	7. 5
	12. 537211	39%	71%	4	3. 2	1. 3	8. 2
	18. 676326	39%	81%				
	34. 771676	26%	90%				
48小时	7. 8431149	71%	56%	1			
	3. 9993481	86%	29%	2	0. 5	0. 0	9. 9
	0	100%	0%	3	2. 1	0. 4	9. 5
	12. 537211	50%	71%	4	3. 7	1. 0	14. 0
	18. 676326	43%	81%				
	34. 771676	36%	90%				

仅UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	4. 3680939	70%	33%	1			
	2. 695557	86%	19%	2	0. 8	0. 5	1. 4
	2. 3465455	91%	13%	3	0. 9	0. 5	1. 5
	12. 096245	34%	72%	4	1. 2	0. 8	2. 0
	14. 033515	23%	81%				
	23. 570652	16%	91%				
24小时	4. 3680939	76%	33%	1			
	2. 3465455	84%	13%	2	1. 1	0. 7	1. 7
	0	100%	0%	3	0. 9	0. 5	1. 4
	12. 096245	27%	72%	4	1. 1	0. 7	1. 7
	14. 033515	22%	81%				
	23. 570652	14%	91%				
48小时	2. 0823337	78%	9%	1			
	0	100%	0%	2	0. 3	0. 1	0. 9
	0	100%	0%	3	0. 4	0. 2	1. 1
	12. 096245	39%	72%	4	1. 0	0. 5	2. 0
	14. 033515	35%	81%				
	23. 570652	26%	91%				

图 1-2

杀菌渗透性增强蛋白
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	68.589	1.197	68.589	188.416	68.589	1.197
平均值	521.788	1639.124	521.788	1638.451	521.788	2364.029
标准偏差	1276.638	5720.117	1276.638	4950.622	1276.638	na
p (t-检验)		0.188		0.135		na
最小值	1.197	1.197	1.197	1.197	1.197	2364.029
最大值	6951.049	26300.578	6951.049	23569.364	6951.049	2364.029
n (样品)	51	21	51	22	51	1
n (本发明)	40	21	40	22	40	1

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	68.589	26.851	68.589	1.197	68.589	4645.281
平均值	1034.836	772.914	1034.836	237.731	1034.836	4645.281
标准偏差	3761.716	1530.053	3761.716	396.119	3761.716	4971.749
p (t-检验)		0.866		0.578		0.184
最小值	1.197	1.197	1.197	1.197	1.197	1129.724
最大值	26300.578	3838.655	26300.578	1055.470	26300.578	8160.839
n (样品)	91	6	91	7	91	2
n (本发明)	73	6	73	7	73	2

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	13.962	1.197	13.962	744.883	13.962	1318.997
平均值	531.640	1861.582	531.640	1879.756	531.640	1619.466
标准偏差	1372.041	6532.374	1372.041	5157.268	1372.041	1817.350
p (t-检验)		0.211		0.117		0.147
最小值	1.197	1.197	1.197	1.197	1.197	1.214
最大值	6951.049	26300.578	6951.049	23569.364	6951.049	3838.655
n (样品)	42	16	42	20	42	4
n (本发明)	33	16	33	20	33	4

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.47	0.075	51	21	0.689
24小时	0.59	0.074	51	22	0.236
48小时	0.96	0.137	51	1	0.001

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.52	0.123	91	6	0.894
24小时	0.44	0.108	91	7	0.553
48小时	0.91	0.143	91	2	0.004

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.46	0.084	42	16	0.595
24小时	0.68	0.076	42	20	0.021
48小时	0.79	0.139	42	4	0.036

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	0.4	0.1	1.4
	0	100%	0%	3	0.8	0.3	2.2
	242.176	29%	71%	4	1.3	0.5	3.3
	435.64912	29%	80%				
	1476.2431	10%	90%				

图 1-3

仅sCr

24小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	17.0	1.4	209.4
	0	100%	0%	3	3.4	0.2	59.3
	242.176	45%	71%	4	15.3	1.3	184.4
	435.64912	45%	80%				
	1476.2431	18%	90%				
48小时	2322.0168	100%	96%	1			
	2322.0168	100%	96%	2	na	na	na
	2322.0168	100%	96%	3	na	na	na
	242.176	100%	71%	4	na	na	na
	435.64912	100%	80%				
	1476.2431	100%	90%				

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	na	na	na
	0	100%	0%	3	na	na	na
	260.49123	33%	70%	4	na	na	na
	860.99448	17%	80%				
	1837.9832	17%	90%				
24小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	0.5	0.0	11.2
	0	100%	0%	3	1.6	0.3	9.6
	260.49123	29%	70%	4	0.5	0.0	11.2
	860.99448	14%	80%				
	1837.9832	0%	90%				
48小时	1033.2103	100%	84%	1			
	1033.2103	100%	84%	2	na	na	na
	1033.2103	100%	84%	3	na	na	na
	260.49123	100%	70%	4	na	na	na
	860.99448	100%	80%				
	1837.9832	50%	90%				

仅UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	0.5	0.1	2.8
	0	100%	0%	3	2.4	0.7	7.9
	205.312	25%	71%	4	0.8	0.2	3.4
	435.64912	25%	81%				
	1476.2431	6%	90%				
24小时	9.3090909	70%	50%	1			
	0	100%	0%	2	3.0	0.5	16.2
	0	100%	0%	3	2.4	0.4	14.3
	205.312	60%	71%	4	8.4	1.6	42.6
	435.64912	55%	81%				
	1476.2431	20%	90%				
48小时	242.176	75%	76%	1			
	1.1968	100%	50%	2	na	na	na
	1.1968	100%	50%	3	na	na	na
	205.312	75%	71%	4	na	na	na
	435.64912	50%	81%				
	1476.2431	50%	90%				

图 1-4

脂肪酸结合蛋白，肠
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	128.000	254.072	128.000	313.435	128.000	1.009
平均值	268.455	336.124	268.455	412.012	268.455	293.398
标准偏差	382.350	418.596	382.350	384.452	382.350	na
p (t-检验)		0.509		0.146		na
最小值	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009	293.398
最大值	1831.799	1826.301	1831.799	1307.113	1831.799	293.398
n (样品)	51	21	51	22	51	1
n (本发明)	40	21	40	22	40	1

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	133.949	115.223	133.949	721.311	133.949	287.698
平均值	302.158	173.388	302.158	659.143	302.158	287.698
标准偏差	404.635	165.169	404.635	477.563	404.635	375.731
p (t-检验)		0.442		0.029		0.960
最小值	1.009	1.009	1.009	13.781	1.009	22.016
最大值	1831.799	452.414	1831.799	1430.126	1831.799	553.379
n (样品)	91	6	91	7	91	2
n (本发明)	73	6	73	7	73	2

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	132.710	266.217	132.710	313.435	132.710	287.228
平均值	304.659	384.649	304.659	383.398	304.659	291.557
标准偏差	400.682	462.708	400.682	386.671	400.682	128.001
p (t-检验)		0.518		0.467		0.949
最小值	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009	139.358
最大值	1831.799	1826.301	1831.799	1307.113	1831.799	452.414
n (样品)	42	16	42	20	42	4
n (本发明)	33	16	33	20	33	4

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.57	0.076	51	21	0.353
24小时	0.62	0.074	51	22	0.106
48小时	0.75	0.288	51	1	0.396

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.47	0.120	91	6	0.831
24小时	0.74	0.111	91	7	0.029
48小时	0.50	0.207	91	2	1.000

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.56	0.086	42	16	0.507
24小时	0.55	0.079	42	20	0.559
48小时	0.66	0.155	42	4	0.301

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	92.647619	71%	45%	1			
	29.696	81%	27%	2	1.0	0.3	3.5
	0	100%	0%	3	1.8	0.6	5.4
	251.85352	52%	71%	4	2.2	0.8	6.6
	464	19%	80%				
	697.70492	10%	90%				

图 1-5

24小时	47.36	73%	33%	1			
	29.696	82%	27%	2	1.0	0.3	3.5
	12.032	91%	24%	3	1.0	0.3	3.5
	251.85352	55%	71%	4	3.9	1.4	11.0
	464	45%	80%				
	697.70492	27%	90%				
48小时	291.08434	100%	75%	1			
	291.08434	100%	75%	2	na	na	na
	291.08434	100%	75%	3	na	na	na
	251.85352	100%	71%	4	na	na	na
	464	0%	80%				
	697.70492	0%	90%				

仅sCr

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	65.828571	83%	40%	1			
	65.828571	83%	40%	2	2.2	0.1	49.0
	0	100%	0%	3	2.2	0.1	49.0
	317.68675	17%	70%	4	1.0	0.0	62.1
	593.10345	0%	80%				
	745.37931	0%	90%				
24小时	601.37931	71%	81%	1			
	136.09639	86%	54%	2	0.0	0.0	na
	12.032	100%	19%	3	1.0	0.0	59.8
	317.68675	71%	70%	4	5.8	0.5	72.6
	593.10345	71%	80%				
	745.37931	29%	90%				
48小时	19.712	100%	21%	1			
	19.712	100%	21%	2	0.0	0.0	na
	19.712	100%	21%	3	0.0	0.0	na
	317.68675	50%	70%	4	1.0	0.0	62.7
	593.10345	0%	80%				
	745.37931	0%	90%				

仅UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	94.334247	75%	43%	1			
	28.928	81%	17%	2	0.4	0.1	2.4
	0	100%	0%	3	1.9	0.5	6.6
	356.41379	44%	71%	4	0.9	0.2	3.5
	601.37931	19%	81%				
	721.31148	13%	90%				
24小时	47.36	70%	24%	1			
	28.928	80%	17%	2	0.2	0.0	1.1
	0	100%	0%	3	1.0	0.3	3.0
	356.41379	45%	71%	4	0.9	0.3	2.6
	601.37931	30%	81%				
	721.31148	20%	90%				
48小时	236.70986	75%	67%	1			
	136.09639	100%	55%	2	na	na	na
	136.09639	100%	55%	3	na	na	na
	356.41379	25%	71%	4	na	na	na
	601.37931	0%	81%				
	721.31148	0%	90%				

图 1-6

成纤维细胞生长因子23（完整的；N与C-端肽）
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	19.469	20.516	19.469	20.858	19.469	0.022
平均值	19.502	25.115	19.502	29.402	19.502	21.619
标准偏差	13.011	22.924	13.011	29.729	13.011	na
p（t-检验）		0.214		0.052		na
最小值	0.022	5.036	0.022	6.581	0.022	21.619
最大值	97.051	108.680	97.051	113.238	97.051	21.619
n（样品）	51	17	51	21	51	1
n（本发明）	40	17	40	21	40	1

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	18.770	36.648	18.770	25.702	18.770	18.857
平均值	19.825	56.259	19.825	36.980	19.825	18.857
标准偏差	15.251	39.997	15.251	34.400	15.251	4.567
p（t-检验）		0.000		0.013		0.929
最小值	0.022	14.386	0.022	13.882	0.022	15.628
最大值	106.824	108.680	106.824	113.238	106.824	22.086
n（样品）	87	5	87	7	87	2
n（本发明）	69	5	69	7	69	2

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	20.167	20.167	20.167	18.941	20.167	40.417
平均值	19.548	17.968	19.548	25.454	19.548	52.783
标准偏差	6.922	6.053	6.922	24.586	6.922	38.427
p（t-检验）		0.464		0.159		0.000
最小值	0.022	5.036	0.022	6.581	0.022	21.619
最大值	33.907	24.998	33.907	106.824	33.907	108.680
n（样品）	41	13	41	18	41	4
n（本发明）	33	13	33	18	33	4

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.58	0.082	51	17	0.359
24小时	0.56	0.076	51	21	0.446
48小时	0.73	0.293	51	1	0.442

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.85	0.111	87	5	0.002
24小时	0.77	0.107	87	7	0.011
48小时	0.56	0.213	87	2	0.788

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.46	0.091	41	13	0.628
24小时	0.48	0.082	41	18	0.778
48小时	0.93	0.092	41	4	0.000

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	17.548066	71%	45%	1			
	14.230939	82%	31%	2	1.4	0.3	6.0
	9.1679558	94%	14%	3	1.4	0.3	6.0
	21.38895	41%	73%	4	2.5	0.7	9.3
	23.113594	29%	80%				
	26.442656	18%	90%				
24小时	15.103867	71%	33%	1			

图 1-7

仅U0

	11.149398	81%	18%	2	1.0	0.3	3.0
	9.5171271	90%	16%	3	0.7	0.2	2.4
	21.38895	43%	73%	4	1.7	0.6	4.5
	23.113594	33%	80%				
	26.442656	24%	90%				
48小时	21.38895	100%	73%	1			
	21.38895	100%	73%	2	na	na	na
	21.38895	100%	73%	3	na	na	na
	21.38895	100%	73%	4	na	na	na
	23.113594	0%	80%				
	26.442656	0%	90%				

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	16.479518	77%	29%	1			
	9.2457831	85%	7%	2	1.6	0.3	7.6
	9.1679558	92%	7%	3	1.0	0.2	5.3
	21.38895	31%	71%	4	1.1	0.2	5.9
	24.221328	8%	80%				
	28.849095	0%	90%				
24小时	13.624096	72%	20%	1			
	10.390055	83%	7%	2	1.4	0.4	4.8
	6.5807229	94%	5%	3	0.7	0.2	3.0
	21.38895	39%	71%	4	2.1	0.6	7.1
	24.221328	22%	80%				
	28.849095	17%	90%				
48小时	33.90689	75%	100%	1			
	21.38895	100%	71%	2	na	na	na
	21.38895	100%	71%	3	na	na	na
	21.38895	100%	71%	4	na	na	na
	24.221328	75%	80%				
	28.849095	75%	90%				

图 1-8

白介素-12
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	0.677	0.621	0.677	0.567	0.677	0.341
平均值	2.464	1.563	2.464	0.900	2.464	0.607
标准偏差	10.300	1.995	10.300	1.163	10.300	0.933
p (t-检验)		0.537		0.243		0.361
最小值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
最大值	110.665	7.954	110.665	5.530	110.665	3.407
n (样品)	116	51	116	60	116	26
n (本发明)	98	51	98	60	98	26

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	0.599	0.629	0.599	0.629	0.599	0.383
平均值	1.720	1.793	1.720	0.882	1.720	0.665
标准偏差	6.985	1.993	6.985	1.144	6.985	0.933
p (t-检验)		0.966		0.567		0.573
最小值	0.000	0.205	0.000	0.000	0.000	0.000
最大值	110.665	7.010	110.665	5.530	110.665	2.936
n (样品)	260	17	260	23	260	14
n (本发明)	159	17	159	23	159	14

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	0.690	0.621	0.690	0.482	0.690	0.319
平均值	2.656	1.555	2.656	0.769	2.656	0.558
标准偏差	10.811	1.969	10.811	1.062	10.811	0.849
p (t-检验)		0.499		0.221		0.356
最小值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
最大值	110.665	7.954	110.665	4.552	110.665	3.407
n (样品)	105	45	105	50	105	23
n (本发明)	84	45	84	50	84	23

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.50	0.049	116	51	0.970
24小时	0.41	0.044	116	60	0.045
48小时	0.30	0.051	116	26	0.000

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.59	0.075	260	17	0.243
24小时	0.48	0.062	260	23	0.756
48小时	0.35	0.068	260	14	0.032

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.49	0.051	105	45	0.871
24小时	0.36	0.046	105	50	0.002
48小时	0.29	0.054	105	23	0.000

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0.4372089	71%	32%	1			
	0.3600036	80%	28%	2	2.7	1.7	4.3
	0.1556098	90%	17%	3	1.1	0.6	1.9
	1.7046286	29%	72%	4	1.8	1.1	2.9
	2.9495786	18%	81%				
	4.2705662	10%	91%				

图 1-9

24小时	0. 313338	70%	26%	1			
	0. 1884147	80%	19%	2	2. 2	1. 4	3. 5
	0. 0691154	90%	10%	3	2. 4	1. 5	3. 9
	1. 7046286	15%	72%	4	2. 7	1. 7	4. 3
	2. 9495786	8%	81%				
	4. 2705662	5%	91%				
48小时	0. 1564596	77%	17%	1			
	0. 1556098	81%	17%	2	0. 3	0. 0	5. 0
	0. 0102627	92%	6%	3	4. 8	1. 8	12. 8
	1. 7046286	12%	72%	4	5. 0	1. 9	13. 3
	2. 9495786	4%	81%				
	4. 2705662	0%	91%				

仅sCr

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0. 4900236	71%	43%	1			
	0. 2425495	82%	22%	2	0. 5	0. 1	2. 2
	0. 2049268	94%	18%	3	1. 3	0. 5	3. 3
	1. 0290954	41%	70%	4	1. 5	0. 6	3. 7
	2. 3964026	35%	80%				
	3. 751011	12%	90%				
24小时	0. 419541	74%	37%	1			
	0. 2759994	83%	24%	2	5. 7	1. 6	19. 5
	0. 0583286	91%	9%	3	3. 2	0. 8	12. 5
	1. 0290954	17%	70%	4	2. 7	0. 6	11. 1
	2. 3964026	4%	80%				
	3. 751011	4%	90%				
48小时	0. 2130757	71%	19%	1			
	0. 1556098	86%	16%	2	0. 5	0. 0	10. 0
	0. 0302445	93%	8%	3	2. 6	0. 6	11. 0
	1. 0290954	14%	70%	4	3. 2	0. 8	12. 7
	2. 3964026	14%	80%				
	3. 751011	0%	90%				

仅UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0. 4123067	71%	31%	1			
	0. 3662131	80%	29%	2	1. 0	0. 6	1. 7
	0. 0691154	91%	10%	3	1. 4	0. 9	2. 3
	2. 200234	29%	70%	4	0. 8	0. 5	1. 4
	3. 275838	13%	80%				
	4. 3476354	11%	90%				
24小时	0. 2132405	70%	19%	1			
	0. 1187304	80%	12%	2	1. 8	1. 0	3. 2
	0. 0394811	90%	9%	3	2. 9	1. 6	5. 0
	2. 200234	12%	70%	4	3. 7	2. 1	6. 4
	3. 275838	4%	80%				
	4. 3476354	4%	90%				
48小时	0. 1846528	74%	17%	1			
	0. 1556098	83%	16%	2	1. 0	0. 1	8. 1
	0. 0039205	91%	6%	3	5. 9	1. 5	22. 6
	2. 200234	9%	70%	4	6. 8	1. 8	25. 8
	3. 275838	4%	80%				
	4. 3476354	0%	90%				

图 1-10

维生素K-依赖性蛋白C

	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	31.521	39.267	31.521	49.672	31.521	2.716
平均值	43.646	49.087	43.646	58.020	43.646	52.157
标准偏差	39.530	45.890	39.530	60.702	39.530	na
p (t-检验)		0.614		0.228		na
最小值	2.716	4.432	2.716	2.222	2.716	52.157
最大值	230.426	193.805	230.426	303.398	230.426	52.157
n (样品)	51	21	51	23	51	1
n (本发明)	39	21	39	23	39	1

	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	41.596	17.455	41.596	26.908	41.596	115.226
平均值	50.593	20.693	50.593	37.821	50.593	115.226
标准偏差	44.776	18.107	44.776	41.014	44.776	111.128
p (t-检验)		0.108		0.466		0.052
最小值	2.716	4.432	2.716	2.222	2.716	36.646
最大值	303.398	50.044	303.398	118.163	303.398	193.805
n (样品)	93	6	93	7	93	2
n (本发明)	72	6	72	7	72	2

	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	30.769	49.130	30.769	49.672	30.769	51.101
平均值	36.071	58.550	36.071	60.893	36.071	39.995
标准偏差	26.324	48.005	26.324	61.887	26.324	23.606
p (t-检验)		0.026		0.029		0.776
最小值	3.085	5.871	3.085	14.294	3.085	4.640
最大值	92.826	193.805	92.826	303.398	92.826	53.141
n (样品)	42	16	42	21	42	4
n (本发明)	32	16	32	21	32	4

sCr或UO	AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
	0小时	0.52	0.076	51	21	0.781
	24小时	0.59	0.073	51	23	0.210
	48小时	0.71	0.297	51	1	0.488

仅sCr	AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
	0小时	0.23	0.082	93	6	0.001
	24小时	0.37	0.101	93	7	0.203
	48小时	0.72	0.208	93	2	0.302

仅UO	AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
	0小时	0.64	0.085	42	16	0.092
	24小时	0.66	0.075	42	21	0.030
	48小时	0.58	0.157	42	4	0.621

sCr或UO	AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
	0小时	22.369478	71%	33%	1			
		6.2271898	81%	8%	2	0.6	0.2	1.8
		4.6395985	90%	6%	3	0.6	0.2	1.8
		51.225194	38%	71%	4	1.3	0.5	3.3
		60.478608	29%	80%				
		85.540247	19%	90%				
	24小时	26.782895	74%	41%	1			

图 1-11

仅sCr

48小时	25.953947	83%	41%	2	1.3	0.4	4.0
	9.255	91%	12%	3	1.8	0.6	5.4
	51.225194	48%	71%	4	2.5	0.9	7.3
	60.478608	30%	80%				
	85.540247	13%	90%				
	51.225194	100%	71%	1			
	51.225194	100%	71%	2	na	na	na
	51.225194	100%	71%	3	na	na	na
	51.225194	100%	71%	4	na	na	na
	60.478608	0%	80%				
	85.540247	0%	90%				

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	4.4318182	83%	3%	1			
	4.4318182	83%	3%	2	na	na	na
	3.6845321	100%	3%	3	na	na	na
	60.047096	0%	71%	4	na	na	na
	77.621465	0%	81%				
	92.260597	0%	90%				
24小时	9.6448339	71%	12%	1			
	3.6845321	86%	3%	2	2.1	0.1	46.6
	0	100%	0%	3	1.0	0.0	59.3
	60.047096	14%	71%	4	3.3	0.2	53.0
	77.621465	14%	81%				
	92.260597	14%	90%				
48小时	33.468507	100%	45%	1			
	33.468507	100%	45%	2	na	na	na
	33.468507	100%	45%	3	na	na	na
	60.047096	50%	71%	4	na	na	na
	77.621465	50%	81%				
	92.260597	50%	90%				

仅UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	28.638158	75%	50%	1			
	20.506579	81%	36%	2	0.9	0.2	4.8
	5.8713504	94%	12%	3	0.6	0.1	4.4
	49.879206	50%	71%	4	4.2	1.1	16.3
	55.211389	50%	81%				
	76.229152	38%	90%				
24小时	27.389558	71%	48%	1			
	25.953947	81%	45%	2	14.0	1.1	186.6
	20.506579	90%	36%	3	3.2	0.2	59.0
	49.879206	48%	71%	4	18.0	1.3	241.8
	55.211389	48%	81%				
	76.229152	19%	90%				
48小时	49.879206	75%	71%	1			
	4.5394737	100%	12%	2	0.0	0.0	na
	4.5394737	100%	12%	3	2.2	0.1	63.6
	49.879206	75%	71%	4	0.9	0.0	66.6
	55.211389	0%	81%				
	76.229152	0%	90%				

图 1-12

晚期糖基化终末产物特异性受体

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	6.855	8.969	6.855	9.957	6.855	11.258
平均值	11.202	18.986	11.202	17.013	11.202	16.544
标准偏差	14.889	20.560	14.889	17.851	14.889	16.754
p (t-检验)		0.021		0.036		0.146
最小值	0.000	0.000	0.000	0.597	0.000	0.000
最大值	157.048	60.844	157.048	59.206	157.048	48.133
n (样品)	247	23	247	35	247	18
n (本发明)	159	23	159	35	159	18
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	7.114	3.877	7.114	11.137	7.114	35.826
平均值	12.460	3.877	12.460	12.537	12.460	34.893
标准偏差	15.646	5.482	15.646	9.907	15.646	25.197
p (t-检验)		0.439		0.989		0.000
最小值	0.000	0.000	0.000	2.082	0.000	0.000
最大值	157.048	7.753	157.048	33.284	157.048	63.671
n (样品)	318	2	318	8	318	7
n (本发明)	188	2	188	8	188	7
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	6.819	8.969	6.819	9.828	6.819	9.176
平均值	11.169	19.212	11.169	17.323	11.169	15.306
标准偏差	15.689	20.370	15.689	18.776	15.689	16.841
p (t-检验)		0.025		0.051		0.313
最小值	0.000	0.000	0.000	0.597	0.000	0.000
最大值	157.048	60.844	157.048	59.206	157.048	48.133
n (样品)	213	23	213	30	213	16
n (本发明)	132	23	132	30	132	16
sCr或UO						
	AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
	0小时	0.61	0.065	247	23	0.101
	24小时	0.60	0.053	247	35	0.054
	48小时	0.54	0.072	247	18	0.547
仅sCr						
	AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
	0小时	0.28	0.149	318	2	0.135
	24小时	0.57	0.107	318	8	0.496
	48小时	0.76	0.107	318	7	0.016
仅UO						
	AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
	0小时	0.63	0.065	213	23	0.047
	24小时	0.61	0.058	213	30	0.055
	48小时	0.52	0.076	213	16	0.800
sCr或UO						
	AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR
	0小时	5.7935097	74%	43%	1	
		3.9993481	83%	27%	2	0.7
		0	100%	0%	3	2.1
		11.732728	39%	70%	4	2.1
		14.033515	35%	81%		

图 2-1

仅sCr

	26. 01374	30%	90%				
24小时	6. 5017597	71%	45%	1			
	3. 0427772	83%	24%	2	0. 7	0. 3	1. 4
	2. 0823337	91%	11%	3	1. 7	1. 0	2. 8
	11. 732728	40%	70%	4	1. 8	1. 1	3. 0
	14. 033515	34%	81%				
	26. 01374	23%	90%				
48小时	2. 695557	72%	20%	1			
	0	100%	0%	2	0. 3	0. 1	1. 2
	0	100%	0%	3	0. 2	0. 0	1. 6
	11. 732728	50%	70%	4	1. 6	0. 8	2. 9
	14. 033515	50%	81%				
	26. 01374	28%	90%				

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	na	na	na
	0	100%	0%	3	na	na	na
	12. 537211	0%	72%	4	na	na	na
	18. 202346	0%	80%				
	33. 59374	0%	90%				
24小时	8. 5254634	75%	56%	1			
	2. 0823337	88%	11%	2	0. 0	0. 0	na
	1. 9735564	100%	11%	3	1. 5	0. 3	8. 2
	12. 537211	38%	72%	4	1. 5	0. 3	8. 1
	18. 202346	13%	80%				
	33. 59374	0%	90%				
48小时	23. 570652	71%	86%	1			
	7. 8431149	86%	54%	2	0. 0	0. 0	na
	0	100%	0%	3	1. 0	0. 0	52. 9
	12. 537211	71%	72%	4	5. 2	0. 5	57. 4
	18. 202346	71%	80%				
	33. 59374	57%	90%				

仅UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	5. 7935097	74%	44%	1			
	5. 1390615	83%	40%	2	1. 4	0. 4	4. 6
	2. 695557	91%	23%	3	2. 9	1. 1	7. 7
	11. 406438	39%	70%	4	2. 9	1. 1	7. 7
	14. 033515	35%	82%				
	26. 01374	30%	90%				
24小时	6. 5017597	73%	47%	1			
	3. 0449662	80%	28%	2	1. 5	0. 6	3. 7
	2. 695557	90%	23%	3	3. 1	1. 5	6. 5
	11. 406438	33%	70%	4	2. 4	1. 1	5. 3
	14. 033515	30%	82%				
	26. 01374	23%	90%				
48小时	2. 0823337	75%	14%	1			
	0	100%	0%	2	0. 6	0. 2	1. 8
	0	100%	0%	3	0. 0	0. 0	na
	11. 406438	50%	70%	4	1. 7	0. 8	3. 4
	14. 033515	50%	82%				
	26. 01374	25%	90%				

图 2-2

脂肪酸结合蛋白，肠
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	161.154	1.009	161.154	58.391	161.154	1.009
平均值	327.995	54.356	327.995	254.317	327.995	139.358
标准偏差	394.112	na	394.112	392.157	394.112	na
p (t-检验)		na		0.490		na
最小值	1.009	54.356	1.009	1.009	1.009	139.358
最大值	1831.799	54.356	1831.799	1307.113	1831.799	139.358
n (样品)	96	1	96	16	96	1
n (本发明)	74	1	74	16	74	1

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	136.096	na	136.096	997.540	136.096	na
平均值	311.629	na	311.629	854.593	311.629	na
标准偏差	389.099	na	389.099	658.743	389.099	na
p (t-检验)		na		0.021		na
最小值	1.009	na	1.009	136.113	1.009	na
最大值	1831.799	na	1831.799	1430.126	1831.799	na
n (样品)	111	0	111	3	111	0
n (本发明)	87	0	87	3	87	0

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	200.867	1.009	200.867	35.072	200.867	568.449
平均值	349.682	54.356	349.682	214.175	349.682	568.449
标准偏差	405.291	na	405.291	350.184	405.291	606.827
p (t-检验)		na		0.229		0.457
最小值	1.009	54.356	1.009	1.009	1.009	139.358
最大值	1831.799	54.356	1831.799	1307.113	1831.799	997.540
n (样品)	79	1	79	15	79	2
n (本发明)	61	1	61	15	61	2

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.31	0.230	96	1	0.415
24小时	0.42	0.074	96	16	0.282
48小时	0.48	0.287	96	1	0.942

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	nd	nd	111	0	nd
24小时	0.81	0.153	111	3	0.045
48小时	nd	nd	111	0	nd

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.27	0.207	79	1	0.258
24小时	0.36	0.072	79	15	0.049
48小时	0.70	0.210	79	2	0.335

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	49.664	100%	31%	1			
	49.664	100%	31%	2	na	na	na
	49.664	100%	31%	3	na	na	na
	452.41379	0%	71%	4	na	na	na
	609.57377	0%	80%				
	809.08231	0%	91%				

图 2-3

24小时	29.696	75%	23%	1			
	19.712	81%	20%	2	1.0	0.2	4.3
	0	100%	0%	3	1.4	0.4	5.1
	452.41379	19%	71%	4	2.3	0.7	7.2
	609.57377	19%	80%				
	809.08231	13%	91%				
48小时	136.09639	100%	48%	1			
	136.09639	100%	48%	2	na	na	na
	136.09639	100%	48%	3	na	na	na
	452.41379	0%	71%	4	na	na	na
	609.57377	0%	80%				
	809.08231	0%	91%				

仅U0

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	49.664	100%	27%	1			
	49.664	100%	27%	2	na	na	na
	49.664	100%	27%	3	na	na	na
	456.91803	0%	71%	4	na	na	na
	647.34426	0%	81%				
	809.08231	0%	91%				
24小时	28.928	73%	18%	1			
	19.712	80%	15%	2	1.7	0.3	10.2
	0	100%	0%	3	1.0	0.1	8.5
	456.91803	13%	71%	4	5.9	1.4	24.9
	647.34426	7%	81%				
	809.08231	7%	91%				
48小时	136.09639	100%	46%	1			
	136.09639	100%	46%	2	na	na	na
	136.09639	100%	46%	3	na	na	na
	456.91803	50%	71%	4	na	na	na
	647.34426	50%	81%				
	809.08231	50%	91%				

图 2-4

白介素-12
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	0.613	0.406	0.613	0.494	0.613	0.523
平均值	1.801	1.268	1.801	1.178	1.801	1.596
标准偏差	7.155	1.658	7.155	1.475	7.155	2.395
p (t-检验)		0.722		0.609		0.904
最小值	0.000	0.030	0.000	0.000	0.000	0.000
最大值	110.665	6.548	110.665	5.530	110.665	7.860
n (样品)	247	23	247	35	247	18
n (本发明)	159	23	159	35	159	18

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	0.608	0.445	0.608	0.435	0.608	0.486
平均值	1.704	0.445	1.704	1.580	1.704	1.741
标准偏差	6.348	0.340	6.348	2.169	6.348	2.630
p (t-检验)		0.780		0.956		0.988
最小值	0.000	0.205	0.000	0.000	0.000	0.213
最大值	110.665	0.686	110.665	5.530	110.665	7.295
n (样品)	319	2	319	8	319	7
n (本发明)	188	2	188	8	188	7

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	0.613	0.406	0.613	0.541	0.613	0.414
平均值	1.914	1.258	1.914	0.996	1.914	1.147
标准偏差	7.684	1.663	7.684	1.185	7.684	2.006
p (t-检验)		0.684		0.515		0.691
最小值	0.000	0.030	0.000	0.000	0.000	0.000
最大值	110.665	6.548	110.665	4.424	110.665	7.860
n (样品)	213	23	213	30	213	16
n (本发明)	132	23	132	30	132	16

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.47	0.062	247	23	0.663
24小时	0.45	0.051	247	35	0.347
48小时	0.47	0.069	247	18	0.638

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.37	0.179	319	2	0.466
24小时	0.45	0.100	319	8	0.629
48小时	0.50	0.110	319	7	0.972

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.46	0.062	213	23	0.536
24小时	0.44	0.054	213	30	0.272
48小时	0.40	0.069	213	16	0.158

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0.3669232	74%	30%	1			
	0.3003591	83%	24%	2	0.7	0.3	1.6
	0.2130757	91%	19%	3	1.4	0.7	2.6
	1.4112931	26%	70%	4	0.8	0.4	1.8
	2.4995337	17%	80%				
	3.6984641	9%	90%				

图 2-5

24小时	0.2493054	71%	21%	1			
	0.1413584	80%	14%	2	0.9	0.5	1.6
	0.0117762	91%	7%	3	0.9	0.5	1.5
	1.4112931	29%	70%	4	1.8	1.1	2.8
	2.4995337	14%	80%				
	3.6984641	11%	90%				
48小时	0.3538007	72%	28%	1			
	0.2130757	83%	19%	2	0.6	0.2	1.8
	0.1038116	94%	11%	3	1.0	0.4	2.4
	1.4112931	28%	70%	4	1.0	0.4	2.4
	2.4995337	22%	80%				
	3.6984641	11%	90%				

仅sCr

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0.2027877	100%	18%	1			
	0.2027877	100%	18%	2	na	na	na
	0.2027877	100%	18%	3	na	na	na
	1.4443003	0%	70%	4	na	na	na
	2.6475288	0%	80%				
	3.8034446	0%	90%				
24小时	0.2425495	75%	22%	1			
	0.0117762	88%	7%	2	0.5	0.0	9.8
	0	100%	0%	3	0.5	0.0	9.8
	1.4443003	38%	70%	4	2.1	0.5	9.5
	2.6475288	25%	80%				
	3.8034446	25%	90%				
48小时	0.419541	71%	36%	1			
	0.2132405	86%	19%	2	0.5	0.0	9.9
	0.2130757	100%	19%	3	1.0	0.1	7.5
	1.4443003	29%	70%	4	1.0	0.1	7.6
	2.6475288	29%	80%				
	3.8034446	14%	90%				

仅UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0.3669232	74%	29%	1			
	0.3003591	83%	23%	2	0.8	0.3	2.0
	0.2130757	91%	18%	3	1.9	1.0	3.9
	1.517195	26%	70%	4	1.0	0.4	2.4
	2.8129052	17%	80%				
	3.9362227	9%	90%				
24小时	0.2611924	70%	21%	1			
	0.131522	80%	13%	2	1.2	0.6	2.3
	0.0394811	90%	8%	3	1.2	0.6	2.3
	1.517195	23%	70%	4	1.8	1.0	3.3
	2.8129052	10%	80%				
	3.9362227	3%	90%				
48小时	0.2130757	75%	18%	1			
	0.1986469	81%	17%	2	1.0	0.3	4.0
	0.0882454	94%	10%	3	1.4	0.4	4.7
	1.517195	19%	70%	4	2.2	0.8	6.2
	2.8129052	13%	80%				
	3.9362227	6%	90%				

图 2-6

脂肪酸结合蛋白，肠
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	254.072	63.767	254.072	63.767	254.072	63.767
平均值	341.320	177.476	341.320	177.476	341.320	177.476
标准偏差	404.050	299.755	404.050	299.755	404.050	299.755
p (t-检验)		0.256		0.256		0.256
最小值	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009
最大值	1826.301	997.540	1826.301	997.540	1826.301	997.540
n (样品)	25	10	25	10	25	10
n (本发明)	25	10	25	10	25	10

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	94.334	281.059	94.334	281.059	94.334	281.059
平均值	195.549	471.571	195.549	471.571	195.549	471.571
标准偏差	220.967	461.232	220.967	461.232	220.967	461.232
p (t-检验)		0.178		0.178		0.178
最小值	1.009	136.113	1.009	136.113	1.009	136.113
最大值	590.689	997.540	590.689	997.540	590.689	997.540
n (样品)	9	3	9	3	9	3
n (本发明)	9	3	9	3	9	3

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	266.217	40.064	266.217	40.064	266.217	40.064
平均值	384.079	59.298	384.079	59.298	384.079	59.298
标准偏差	451.141	42.558	451.141	42.558	451.141	42.558
p (t-检验)		0.097		0.097		0.097
最小值	1.009	27.392	1.009	27.392	1.009	27.392
最大值	1826.301	136.096	1826.301	136.096	1826.301	136.096
n (样品)	18	6	18	6	18	6
n (本发明)	18	6	18	6	18	6

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.38	0.102	25	10	0.240
24小时	0.38	0.102	25	10	0.240
48小时	0.38	0.102	25	10	0.240

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.74	0.185	9	3	0.193
24小时	0.74	0.185	9	3	0.193
48小时	0.74	0.185	9	3	0.193

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.27	0.110	18	6	0.036
24小时	0.27	0.110	18	6	0.036
48小时	0.27	0.110	18	6	0.036

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	30.464	70%	24%	1			
	27.392	80%	24%	2	4.0	0.2	96.7
	22.784	90%	24%	3	6.4	0.3	140.2
	452.41379	10%	72%	4	2.7	0.1	89.3
	553.37931	10%	80%				
	727.60656	10%	92%				

图 3-1

24小时	30.464	70%	24%	1			
	27.392	80%	24%	2	4.0	0.2	96.7
	22.784	90%	24%	3	6.4	0.3	140.2
	452.41379	10%	72%	4	2.7	0.1	89.3
	553.37931	10%	80%				
	727.60656	10%	92%				
48小时	30.464	70%	24%	1			
	27.392	80%	24%	2	4.0	0.2	96.7
	22.784	90%	24%	3	6.4	0.3	140.2
	452.41379	10%	72%	4	2.7	0.1	89.3
	553.37931	10%	80%				
	727.60656	10%	92%				

图 3-2

白介素-12
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	0.697	0.747	0.697	0.747	0.697	0.747
平均值	1.543	1.260	1.543	1.260	1.543	1.260
标准偏差	1.760	1.802	1.760	1.802	1.760	1.802
p (t-检验)		0.524		0.524		0.524
最小值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
最大值	7.954	7.860	7.954	7.860	7.954	7.860
n (样品)	54	23	54	23	54	23
n (本发明)	54	23	54	23	54	23

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	0.729	0.451	0.729	0.451	0.729	0.451
平均值	1.852	0.490	1.852	0.490	1.852	0.490
标准偏差	1.971	0.269	1.971	0.269	1.971	0.269
p (t-检验)		0.189		0.189		0.189
最小值	0.000	0.249	0.000	0.249	0.000	0.249
最大值	7.010	0.809	7.010	0.809	7.010	0.809
n (样品)	20	4	20	4	20	4
n (本发明)	20	4	20	4	20	4

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	0.740	0.716	0.740	0.716	0.740	0.716
平均值	1.640	1.191	1.640	1.191	1.640	1.191
标准偏差	1.749	1.805	1.749	1.805	1.749	1.805
p (t-检验)		0.367		0.367		0.367
最小值	0.000	0.018	0.000	0.018	0.000	0.018
最大值	7.954	7.860	7.954	7.860	7.954	7.860
n (样品)	44	18	44	18	44	18
n (本发明)	44	18	44	18	44	18

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.43	0.070	54	23	0.292
24小时	0.43	0.070	54	23	0.292
48小时	0.43	0.070	54	23	0.292

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.34	0.140	20	4	0.245
24小时	0.34	0.140	20	4	0.245
48小时	0.34	0.140	20	4	0.245

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.42	0.078	44	18	0.286
24小时	0.42	0.078	44	18	0.286
48小时	0.42	0.078	44	18	0.286

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0.2391299	74%	9%	1			
	0.0779926	83%	6%	2	2.9	1.0	8.2
	1E-09	91%	6%	3	0.5	0.1	2.6
	2.2267257	22%	70%	4	3.6	1.3	10.0
	2.8403203	9%	81%				
	3.5263017	9%	91%				

图 3-3

仅UO

24小时	0.2391299	74%	9%	1			
	0.0779926	83%	6%	2	2.9	1.0	8.2
	1E-09	91%	6%	3	0.5	0.1	2.6
	2.2267257	22%	70%	4	3.6	1.3	10.0
	2.8403203	9%	81%				
	3.5263017	9%	91%				
48小时	0.2391299	74%	9%	1			
	0.0779926	83%	6%	2	2.9	1.0	8.2
	1E-09	91%	6%	3	0.5	0.1	2.6
	2.2267257	22%	70%	4	3.6	1.3	10.0
	2.8403203	9%	81%				
	3.5263017	9%	91%				

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0.3473055	72%	16%	1			
	0.0877944	83%	7%	2	6.1	1.2	31.7
	0.0184271	94%	7%	3	1.6	0.2	11.1
	2.3964026	6%	70%	4	4.7	0.9	24.7
	2.9930363	6%	82%				
	3.6984641	6%	91%				
24小时	0.3473055	72%	16%	1			
	0.0877944	83%	7%	2	6.1	1.2	31.7
	0.0184271	94%	7%	3	1.6	0.2	11.1
	2.3964026	6%	70%	4	4.7	0.9	24.7
	2.9930363	6%	82%				
	3.6984641	6%	91%				
48小时	0.3473055	72%	16%	1			
	0.0877944	83%	7%	2	6.1	1.2	31.7
	0.0184271	94%	7%	3	1.6	0.2	11.1
	2.3964026	6%	70%	4	4.7	0.9	24.7
	2.9930363	6%	82%				
	3.6984641	6%	91%				

图 3-4

晚期糖基化终末产物特异性受体

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	7.459	40.375	7.459	40.375	7.459	40.375
平均值	13.447	39.857	13.447	38.051	13.447	38.611
标准偏差	19.034	20.741	19.034	21.955	19.034	22.334
p (t-检验)	0.000		0.000		0.001	
最小值	0.000	9.700	0.000	9.700	0.000	3.999
最大值	157.048	63.671	157.048	63.671	157.048	63.671
n (样品)	98	12	98	12	98	8
n (本发明)	98	12	98	12	98	8

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	9.700	38.502	9.700	36.829	9.700	49.138
平均值	16.126	39.832	16.126	36.221	16.126	48.101
标准偏差	18.987	18.515	18.987	21.184	18.987	13.387
p (t-检验)	0.003		0.012		0.001	
最小值	0.000	9.957	0.000	9.957	0.000	33.284
最大值	157.048	60.844	157.048	60.844	157.048	60.844
n (样品)	159	6	159	6	159	4
n (本发明)	159	6	159	6	159	4

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	7.779	57.141	7.779	57.141	7.779	48.378
平均值	13.106	44.754	13.106	44.754	13.106	39.205
标准偏差	19.659	22.654	19.659	22.654	19.659	26.299
p (t-检验)	0.000		0.000		0.003	
最小值	0.000	9.700	0.000	9.700	0.000	3.999
最大值	157.048	63.671	157.048	63.671	157.048	63.671
n (样品)	84	8	84	8	84	6
n (本发明)	84	8	84	8	84	6

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.87	0.068	98	12	0.000
24小时	0.85	0.071	98	12	0.000
48小时	0.82	0.092	98	8	0.000

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.85	0.099	159	6	0.000
24小时	0.82	0.106	159	6	0.003
48小时	0.93	0.092	159	4	0.000

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.88	0.081	84	8	0.000
24小时	0.88	0.081	84	8	0.000
48小时	0.78	0.114	84	6	0.014

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	30.485273	75%	94%	1			
	9.8846294	92%	57%	2	na	na	na
	9.8846294	92%	57%	3	na	na	na
	12.935703	75%	71%	4	na	na	na
	20.394872	75%	82%				

图 4-1

	27. 310375	75%	91%				
24小时	14. 033515	75%	74%	1			
	9. 8846294	92%	57%	2	na	na	na
	9. 8846294	92%	57%	3	na	na	na
	12. 935703	75%	71%	4	na	na	na
	20. 394872	67%	82%				
	27. 310375	67%	91%				
48小时	30. 485273	75%	94%	1			
	9. 8846294	88%	57%	2	0. 0	0. 0	na
	3. 0449662	100%	20%	3	1. 0	0. 0	59. 0
	12. 935703	75%	71%	4	7. 1	0. 6	83. 5
	20. 394872	75%	82%				
	27. 310375	75%	91%				

仅U0

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	35. 826138	75%	96%	1			
	9. 8846294	88%	58%	2	na	na	na
	8. 8647429	100%	57%	3	na	na	na
	12. 537211	75%	71%	4	na	na	na
	18. 676326	75%	82%				
	25. 74785	75%	90%				
24小时	35. 826138	75%	96%	1			
	9. 8846294	88%	58%	2	na	na	na
	8. 8647429	100%	57%	3	na	na	na
	12. 537211	75%	71%	4	na	na	na
	18. 676326	75%	82%				
	25. 74785	75%	90%				
48小时	9. 8846294	83%	58%	1			
	9. 8846294	83%	58%	2	0. 0	0. 0	na
	3. 0449662	100%	19%	3	1. 0	0. 0	60. 7
	12. 537211	67%	71%	4	4. 4	0. 3	62. 4
	18. 676326	67%	82%				
	25. 74785	67%	90%				

图 4-2

杀菌渗透性增强蛋白
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	71.809	222.914	71.809	222.914	71.809	1837.983
平均值	613.151	5695.969	613.151	5695.969	613.151	7183.388
标准偏差	1425.164	9914.356	1425.164	9914.356	1425.164	10888.018
p (t-检验)		0.002		0.002		0.000
最小值	1.197	1.197	1.197	1.197	1.197	1.197
最大值	6951.049	23569.364	6951.049	23569.364	6951.049	19710.983
n (样品)	40	8	40	8	40	3
n (本发明)	40	8	40	8	40	3

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	116.114	1.197	116.114	1.197	116.114	1.197
平均值	1261.104	112.055	1261.104	112.055	1261.104	1.197
标准偏差	4172.950	221.717	4172.950	221.717	4172.950	na
p (t-检验)		0.586		0.586		na
最小值	1.197	1.197	1.197	1.197	1.197	1.197
最大值	26300.578	444.632	26300.578	444.632	26300.578	1.197
n (样品)	73	4	73	4	73	1
n (本发明)	73	4	73	4	73	1

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	52.488	1837.983	52.488	1837.983	52.488	1837.983
平均值	630.249	9024.145	630.249	9024.145	630.249	7183.388
标准偏差	1531.179	11621.532	1531.179	11621.532	1531.179	10888.018
p (t-检验)		0.000		0.000		0.001
最小值	1.197	1.197	1.197	1.197	1.197	1.197
最大值	6951.049	23569.364	6951.049	23569.364	6951.049	19710.983
n (样品)	33	5	33	5	33	3
n (本发明)	33	5	33	5	33	3

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.57	0.115	40	8	0.568
24小时	0.57	0.115	40	8	0.568
48小时	0.70	0.175	40	3	0.242

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.32	0.121	73	4	0.133
24小时	0.32	0.121	73	4	0.133
48小时	0.19	0.163	73	1	0.059

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.67	0.141	33	5	0.220
24小时	0.67	0.141	33	5	0.220
48小时	0.71	0.175	33	3	0.225

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	1.0	0.1	10.5
	0	100%	0%	3	0.5	0.0	12.5
	236.8	50%	70%	4	1.7	0.2	12.9
	747.8453	38%	80%				
	1543.4254	38%	90%				

图 4-3

24小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	1.0	0.1	10.5
	0	100%	0%	3	0.5	0.0	12.5
	236.8	50%	70%	4	1.7	0.2	12.9
	747.8453	38%	80%				
	1543.4254	38%	90%				
48小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	na	na	na
	0	100%	0%	3	na	na	na
	236.8	67%	70%	4	na	na	na
	747.8453	67%	80%				
	1543.4254	67%	90%				

图 4-4

成纤维细胞生长因子23 (N与C-端肽)
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	20.516	18.334	20.516	18.334	20.516	15.628
平均值	21.306	38.197	21.306	38.197	21.306	16.151
标准偏差	13.769	37.886	13.769	37.886	13.769	4.649
p (t-检验)		0.030		0.030		0.526
最小值	5.535	10.390	5.535	10.390	5.535	11.787
最大值	97.051	106.824	97.051	106.824	97.051	21.040
n (样品)	40	8	40	8	40	3
n (本发明)	40	8	40	8	40	3

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	20.167	29.572	20.167	29.572	20.167	5.036
平均值	21.591	40.236	21.591	40.236	21.591	21.040
标准偏差	16.401	33.373	16.401	33.373	16.401	na
p (t-检验)		0.041		0.041		na
最小值	5.036	13.882	5.036	13.882	5.036	21.040
最大值	106.824	87.918	106.824	87.918	106.824	21.040
n (样品)	69	4	69	4	69	1
n (本发明)	69	4	69	4	69	1

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	20.691	15.628	20.691	15.628	20.691	15.628
平均值	20.655	33.134	20.655	33.134	20.655	16.151
标准偏差	6.513	41.400	6.513	41.400	6.513	4.649
p (t-检验)		0.094		0.094		0.253
最小值	5.535	10.390	5.535	10.390	5.535	11.787
最大值	33.907	106.824	33.907	106.824	33.907	21.040
n (样品)	33	5	33	5	33	3
n (本发明)	33	5	33	5	33	3

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.52	0.114	40	8	0.837
24小时	0.52	0.114	40	8	0.837
48小时	0.31	0.140	40	3	0.171

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.69	0.151	69	4	0.199
24小时	0.69	0.151	69	4	0.199
48小时	0.59	0.303	69	1	0.756

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.38	0.128	33	5	0.354
24小时	0.38	0.128	33	5	0.354
48小时	0.28	0.135	33	3	0.108

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	13.624096	75%	20%	1			
	11.149398	88%	13%	2	0.3	0.0	5.5
	9.1679558	100%	10%	3	0.3	0.0	5.5
	21.809639	38%	70%	4	1.0	0.2	5.7
	23.798883	38%	80%				
	28.081937	38%	90%				

图 4-5

24小时	13.624096	75%	20%	1			
	11.149398	88%	13%	2	0.3	0.0	5.5
	9.1679558	100%	10%	3	0.3	0.0	5.5
	21.809639	38%	70%	4	1.0	0.2	5.7
	23.798883	38%	80%				
	28.081937	38%	90%				
48小时	11.149398	100%	13%	1			
	11.149398	100%	13%	2	na	na	na
	11.149398	100%	13%	3	na	na	na
	21.809639	0%	70%	4	na	na	na
	23.798883	0%	80%				
	28.081937	0%	90%				

仅sCr

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	20.865193	75%	59%	1			
	13.814458	100%	25%	2	0.0	0.0	na
	13.814458	100%	25%	3	1.0	0.0	63.5
	22.370221	50%	71%	4	2.0	0.1	47.6
	23.295775	50%	81%				
	28.663984	50%	91%				
24小时	20.865193	75%	59%	1			
	13.814458	100%	25%	2	0.0	0.0	na
	13.814458	100%	25%	3	1.0	0.0	63.5
	22.370221	50%	71%	4	2.0	0.1	47.6
	23.295775	50%	81%				
	28.663984	50%	91%				
48小时	20.865193	100%	59%	1			
	20.865193	100%	59%	2	na	na	na
	20.865193	100%	59%	3	na	na	na
	22.370221	0%	71%	4	na	na	na
	23.295775	0%	81%				
	28.663984	0%	91%				

仅UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	11.149398	80%	9%	1			
	11.149398	80%	9%	2	1.1	0.0	90.1
	9.1679558	100%	6%	3	1.0	0.0	77.9
	23.113594	20%	73%	4	2.6	0.1	80.0
	26.442656	20%	82%				
	28.938547	20%	91%				
24小时	11.149398	80%	9%	1			
	11.149398	80%	9%	2	1.1	0.0	90.1
	9.1679558	100%	6%	3	1.0	0.0	77.9
	23.113594	20%	73%	4	2.6	0.1	80.0
	26.442656	20%	82%				
	28.938547	20%	91%				
48小时	11.149398	100%	9%	1			
	11.149398	100%	9%	2	na	na	na
	11.149398	100%	9%	3	na	na	na
	23.113594	0%	73%	4	na	na	na
	26.442656	0%	82%				
	28.938547	0%	91%				

图 4-6

白介素-12
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	0.677	0.637	0.677	0.539	0.677	0.646
平均值	2.691	1.264	2.691	1.074	2.691	1.374
标准偏差	11.178	1.568	11.178	1.538	11.178	1.527
p (t-检验)		0.661		0.619		0.741
最小值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.030
最大值	110.665	4.424	110.665	4.424	110.665	4.167
n (样品)	98	12	98	12	98	8
n (本发明)	98	12	98	12	98	8

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	0.703	0.802	0.703	0.555	0.703	0.802
平均值	2.289	1.471	2.289	1.097	2.289	1.564
标准偏差	8.849	1.577	8.849	1.542	8.849	1.751
p (t-检验)		0.822		0.743		0.871
最小值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.486
最大值	110.665	4.167	110.665	4.167	110.665	4.167
n (样品)	159	6	159	6	159	4
n (本发明)	159	6	159	6	159	4

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	0.726	0.607	0.726	0.592	0.726	0.646
平均值	3.048	0.986	3.048	0.981	3.048	1.041
标准偏差	12.045	1.431	12.045	1.433	12.045	1.203
p (t-检验)		0.631		0.631		0.686
最小值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.030
最大值	110.665	4.424	110.665	4.424	110.665	3.407
n (样品)	84	8	84	8	84	6
n (本发明)	84	8	84	8	84	6

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.46	0.086	98	12	0.630
24小时	0.41	0.083	98	12	0.281
48小时	0.51	0.107	98	8	0.905

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.50	0.121	159	6	0.979
24小时	0.40	0.110	159	6	0.377
48小时	0.56	0.150	159	4	0.715

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.41	0.099	84	8	0.342
24小时	0.41	0.099	84	8	0.342
48小时	0.44	0.118	84	6	0.625

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0.4900236	75%	38%	1			
	0.025292	83%	8%	2	1.0	0.2	4.5
	0	100%	0%	3	1.0	0.2	4.3
	1.9973109	25%	70%	4	1.0	0.2	4.5
	3.275838	17%	81%				
	4.2705662	8%	91%				

图 4-7

24小时	0.2611924	75%	20%	1			
	0.025292	83%	8%	2	1.6	0.3	9.7
	0	100%	0%	3	1.6	0.3	9.3
	1.9973109	17%	70%	4	2.3	0.4	11.5
	3.275838	17%	81%				
	4.2705662	8%	91%				
48小时	0.5807389	75%	40%	1			
	0.4900236	88%	38%	2	3.1	0.2	50.0
	0.025292	100%	8%	3	2.1	0.1	46.2
	1.9973109	25%	70%	4	2.0	0.1	44.3
	3.275838	25%	81%				
	4.2705662	0%	91%				

仅sCr

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0.5000297	83%	34%	1			
	0.5000297	83%	34%	2	2.1	0.1	42.9
	0	100%	0%	3	1.0	0.0	55.6
	2.0262017	33%	70%	4	2.0	0.1	41.7
	2.9930363	17%	81%				
	4.3476354	0%	91%				
24小时	0.2611924	83%	16%	1			
	0.2611924	83%	16%	2	1.0	0.0	56.9
	0	100%	0%	3	2.1	0.1	43.9
	2.0262017	17%	70%	4	2.1	0.1	43.9
	2.9930363	17%	81%				
	4.3476354	0%	91%				
48小时	0.5807389	75%	38%	1			
	0.4626806	100%	33%	2	na	na	na
	0.4626806	100%	33%	3	na	na	na
	2.0262017	25%	70%	4	na	na	na
	2.9930363	25%	81%				
	4.3476354	0%	91%				

仅UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0.4853467	75%	36%	1			
	0.025292	88%	8%	2	1.0	0.0	60.2
	0	100%	0%	3	4.6	0.3	65.0
	2.4995337	13%	71%	4	2.1	0.1	47.6
	3.5539117	13%	81%				
	4.3476354	13%	90%				
24小时	0.4853467	75%	36%	1			
	0.025292	88%	8%	2	1.0	0.0	60.2
	0	100%	0%	3	4.6	0.3	65.0
	2.4995337	13%	71%	4	2.1	0.1	47.6
	3.5539117	13%	81%				
	4.3476354	13%	90%				
48小时	0.4853467	83%	36%	1			
	0.4853467	83%	36%	2	1.0	0.0	63.4
	0.025292	100%	8%	3	3.3	0.2	54.3
	2.4995337	17%	71%	4	1.0	0.0	63.4
	3.5539117	0%	81%				
	4.3476354	0%	90%				

图 4-8

晚期糖基化终末产物特异性受体

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	96.696	98.108	96.696	140.161	96.696	114.741
平均值	160.746	158.955	160.746	238.008	160.746	204.981
标准偏差	188.767	167.227	188.767	330.426	188.767	274.202
p (t-检验)		0.966		0.159		0.447
最小值	6.382	28.725	6.382	20.588	6.382	44.866
最大值	1156.927	686.054	1156.927	1907.734	1156.927	1188.110
n (样品)	54	29	54	38	54	18
n (本发明)	52	29	52	38	52	18
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	104.629	102.412	104.629	131.746	104.629	178.679
平均值	149.219	237.706	149.219	345.388	149.219	363.244
标准偏差	155.895	247.596	155.895	499.212	155.895	400.234
p (t-检验)		0.101		0.000		0.001
最小值	6.382	32.456	6.382	34.323	6.382	51.120
最大值	1156.927	686.054	1156.927	1907.734	1156.927	1188.110
n (样品)	131	10	131	21	131	8
n (本发明)	101	10	101	21	101	8
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	117.565	85.109	117.565	137.844	117.565	119.344
平均值	175.029	125.070	175.029	172.396	175.029	157.722
标准偏差	184.222	118.439	184.222	169.464	184.222	125.265
p (t-检验)		0.236		0.948		0.750
最小值	21.871	28.725	21.871	20.588	21.871	44.866
最大值	1156.927	513.517	1156.927	914.925	1156.927	494.137
n (样品)	53	23	53	31	53	13
n (本发明)	46	23	46	31	46	13
sCr或UO						
	AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
	0小时	0.48	0.067	54	29	0.799
	24小时	0.61	0.061	54	38	0.082
	48小时	0.54	0.080	54	18	0.575
仅sCr						
	AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
	0小时	0.51	0.096	131	10	0.905
	24小时	0.60	0.070	131	21	0.136
	48小时	0.65	0.108	131	8	0.181
仅UO						
	AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
	0小时	0.38	0.068	53	23	0.078
	24小时	0.52	0.066	53	31	0.789
	48小时	0.50	0.090	53	13	0.994
sCr或UO						
	AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR
	0小时	62.442721	72%	22%	1	
		48.353851	83%	17%	2	1.2
		32.455761	93%	6%	3	0.8
		147.73132	28%	70%	4	1.3

图 5-1

仅sCr

24小时	230.08968	17%	81%				
	298.72994	17%	91%				
	96.341234	71%	50%	1			
	57.739874	82%	20%	2	0.8	0.4	1.8
	38.058812	92%	7%	3	1.7	0.8	3.5
	147.73132	47%	70%	4	2.0	1.0	4.2
48小时	230.08968	26%	81%				
	298.72994	16%	91%				
	73.406841	72%	31%	1			
	69.883004	83%	30%	2	1.9	0.5	7.2
	48.353851	94%	17%	3	1.9	0.5	7.2
	147.73132	33%	70%	4	1.9	0.5	7.2
	230.08968	22%	81%				
	298.72994	11%	91%				

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	44.865532	70%	11%	1			
	41.798964	80%	10%	2	0.2	0.0	3.0
	38.058812	90%	6%	3	0.2	0.0	3.0
	144.1759	40%	70%	4	1.0	0.3	2.9
	204.86321	40%	80%				
	267.89998	40%	90%				
24小时	93.996537	71%	44%	1			
	67.304809	81%	27%	2	1.3	0.5	3.5
	41.798964	90%	10%	3	0.7	0.2	2.6
	144.1759	48%	70%	4	2.6	1.1	6.1
	204.86321	43%	80%				
	267.89998	29%	90%				
48小时	70.919483	75%	31%	1			
	67.304809	88%	27%	2	2.0	0.1	42.6
	48.353851	100%	12%	3	1.0	0.0	55.0
	144.1759	63%	70%	4	4.3	0.3	55.8
	204.86321	50%	80%				
	267.89998	38%	90%				

仅UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	54.03695	74%	13%	1			
	48.353851	83%	11%	2	1.9	0.5	7.0
	41.302309	91%	9%	3	2.5	0.7	8.6
	206.65619	13%	72%	4	4.8	1.5	15.8
	235.40816	9%	81%				
	344.787	9%	91%				
24小时	89.278597	71%	40%	1			
	57.739874	81%	13%	2	0.7	0.3	1.5
	48.353851	90%	11%	3	1.2	0.6	2.7
	206.65619	26%	72%	4	1.0	0.5	2.2
	235.40816	19%	81%				
	344.787	6%	91%				
48小时	73.756552	77%	25%	1			
	73.406841	85%	25%	2	1.6	0.4	6.6
	69.883004	92%	21%	3	1.0	0.2	4.9
	206.65619	23%	72%	4	1.1	0.2	5.3
	235.40816	23%	81%				
	344.787	8%	91%				

图 5-2

杀菌渗透性增强蛋白
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	8611.940	18896.301	8611.940	14468.657	8611.940	na
平均值	11995.009	22932.950	11995.009	15299.317	11995.009	na
标准偏差	11137.380	12052.661	11137.380	12183.608	11137.380	na
p (t-检验)	0.023		0.365		na	
最小值	2469.202	6659.701	2469.202	687.071	2469.202	na
最大值	53084.648	37991.510	53084.648	45853.659	53084.648	na
n (样品)	26	8	26	17	26	0
n (本发明)	25	8	25	17	25	0

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	10797.015	24154.486	10797.015	11262.687	10797.015	687.071
平均值	15746.924	24154.486	15746.924	12002.168	15746.924	14182.090
标准偏差	15439.174	15040.279	15439.174	10008.818	15439.174	na
p (t-检验)	0.454		0.489		na	
最小值	687.071	13519.403	687.071	1742.818	687.071	14182.090
最大值	80631.277	34789.569	80631.277	35138.872	80631.277	14182.090
n (样品)	47	2	47	9	47	1
n (本发明)	44	2	44	9	44	1

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	9113.433	18255.913	9113.433	19565.797	9113.433	2469.202
平均值	12923.892	21239.147	12923.892	18328.602	12923.892	3058.701
标准偏差	11671.440	11945.741	11671.440	13901.438	11671.440	na
p (t-检验)	0.104		0.228		na	
最小值	2469.202	6659.701	2469.202	687.071	2469.202	3058.701
最大值	53084.648	37991.510	53084.648	45853.659	53084.648	3058.701
n (样品)	27	7	27	11	27	1
n (本发明)	25	7	25	11	25	1

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.80	0.101	26	8	0.003
24小时	0.59	0.091	26	17	0.342
48小时	nd	nd	26	0	nd

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.73	0.207	47	2	0.259
24小时	0.44	0.102	47	9	0.571
48小时	0.62	0.305	47	1	0.702

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.76	0.114	27	7	0.025
24小时	0.60	0.105	27	11	0.344
48小时	0.04	0.050	27	1	0.000

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	14253.731	75%	81%	1			
	13197.015	88%	73%	2	na	na	na
	5951.1688	100%	35%	3	na	na	na
	13197.015	88%	73%	4	na	na	na

图 5-3

仅sCr

24小时	14253. 731	75%	81%				
	21312. 31	38%	92%				
	7107. 4627	71%	35%	1			
	4326. 8275	82%	23%	2	0. 6	0. 1	3. 1
	687. 07097	94%	0%	3	0. 9	0. 2	4. 2
	13197. 015	53%	73%	4	1. 8	0. 4	8. 4
	14253. 731	53%	81%				
48小时	21312. 31	18%	92%				
	na	na	na	1			
	na	na	na	2	na	na	na
	na	na	na	3	na	na	na
	na	na	na	4	na	na	na
	na	na	na				
	na	na	na				

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	13197. 015	100%	60%	1			
	13197. 015	100%	60%	2	na	na	na
	13197. 015	100%	60%	3	na	na	na
	18255. 913	50%	70%	4	na	na	na
	20060. 643	50%	81%				
	37292. 905	0%	91%				
24小时	4326. 8275	78%	19%	1			
	3742. 6345	89%	13%	2	5. 2	0. 3	85. 2
	687. 07097	100%	2%	3	1. 0	0. 0	68. 1
	18255. 913	11%	70%	4	3. 5	0. 2	67. 2
	20060. 643	11%	81%				
	37292. 905	0%	91%				
48小时	13823. 881	100%	62%	1			
	13823. 881	100%	62%	2	na	na	na
	13823. 881	100%	62%	3	na	na	na
	18255. 913	0%	70%	4	na	na	na
	20060. 643	0%	81%				
	37292. 905	0%	91%				

仅UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	13823. 881	71%	78%	1			
	13197. 015	86%	74%	2	na	na	na
	5951. 1688	100%	30%	3	na	na	na
	12301. 493	86%	70%	4	na	na	na
	20002. 426	29%	81%				
	34673. 135	29%	93%				
24小时	7107. 4627	73%	30%	1			
	5951. 1688	82%	30%	2	0. 9	0. 1	10. 5
	2469. 202	91%	4%	3	1. 8	0. 2	16. 4
	12301. 493	64%	70%	4	2. 3	0. 3	18. 6
	20002. 426	36%	81%				
	34673. 135	18%	93%				
48小时	2469. 202	100%	4%	1			
	2469. 202	100%	4%	2	na	na	na
	2469. 202	100%	4%	3	na	na	na
	12301. 493	0%	70%	4	na	na	na
	20002. 426	0%	81%				
	34673. 135	0%	93%				

图 5-4

脂肪酸结合蛋白，肠
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	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009	na
平均值	120.811	5.843	120.811	36.281	120.811	na
标准偏差	331.825	13.672	331.825	68.832	331.825	na
p (t-检验)		0.340		0.308		na
最小值	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009	na
最大值	1629.046	39.680	1629.046	224.865	1629.046	na
n (样品)	26	8	26	17	26	0
n (本发明)	25	8	25	17	25	0

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	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009
平均值	80.937	1.009	80.937	30.605	80.937	66.560
标准偏差	252.191	0.000	252.191	74.192	252.191	na
p (t-检验)		0.659		0.558		na
最小值	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009	66.560
最大值	1629.046	1.009	1629.046	224.865	1629.046	66.560
n (样品)	47	2	47	9	47	1
n (本发明)	44	2	44	9	44	1

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	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009
平均值	116.373	6.533	116.373	35.170	116.373	1.009
标准偏差	326.197	14.616	326.197	58.315	326.197	na
p (t-检验)		0.385		0.421		na
最小值	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009
最大值	1629.046	39.680	1629.046	148.757	1629.046	1.009
n (样品)	27	7	27	11	27	1
n (本发明)	25	7	25	11	25	1

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.38	0.109	26	8	0.261
24小时	0.46	0.090	26	17	0.670
48小时	nd	nd	26	0	nd

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.34	0.177	47	2	0.367
24小时	0.45	0.103	47	9	0.613
48小时	0.81	0.267	47	1	0.247

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.39	0.116	27	7	0.348
24小时	0.50	0.105	27	11	0.987
48小时	0.33	0.248	27	1	0.502

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	0.0	0.0	na
	0	100%	0%	3	10.0	0.5	219.1
	20.48	13%	73%	4	2.7	0.1	89.3

图 5-5

仅sCr

24小时	112.64	0%	81%				
	338.2069	0%	92%				
	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	0.2	0.0	3.3
	0	100%	0%	3	4.7	0.9	24.7
	20.48	29%	73%	4	1.2	0.2	5.7
48小时	112.64	18%	81%				
	338.2069	0%	92%				
	na	na	na	1			
	na	na	na	2	na	na	na
	na	na	na	3	na	na	na
	na	na	na	4	na	na	na
	na	na	na				
	na	na	na				

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	na	na	na
	0	100%	0%	3	na	na	na
	7.9412245	0%	70%	4	na	na	na
	61.44	0%	81%				
	238.7027	0%	91%				
24小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	0.0	0.0	na
	0	100%	0%	3	3.3	0.6	19.2
	7.9412245	22%	70%	4	1.0	0.1	9.8
	61.44	11%	81%				
	238.7027	0%	91%				
48小时	61.44	100%	81%	1			
	61.44	100%	81%	2	na	na	na
	61.44	100%	81%	3	na	na	na
	7.9412245	100%	70%	4	na	na	na
	61.44	100%	81%				
	238.7027	0%	91%				

仅UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	0.0	0.0	na
	0	100%	0%	3	6.4	0.3	140.2
	7.9412245	14%	70%	4	2.7	0.1	89.3
	112.64	0%	81%				
	338.2069	0%	93%				
24小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	0.3	0.0	6.7
	0	100%	0%	3	3.5	0.6	20.1
	7.9412245	36%	70%	4	0.3	0.0	6.7
	112.64	18%	81%				
	338.2069	0%	93%				
48小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	na	na	na
	0	100%	0%	3	na	na	na
	7.9412245	0%	70%	4	na	na	na
	112.64	0%	81%				
	338.2069	0%	93%				

图 5-6

成纤维细胞生长因子23 (N与C-端肽)

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	46.454	39.784	46.454	75.726	46.454	na
平均值	68.812	86.481	68.812	130.930	68.812	na
标准偏差	70.733	119.680	70.733	178.147	70.733	na
p (t-检验)		0.606		0.119		na
最小值	16.331	17.818	16.331	17.632	16.331	na
最大值	289.484	377.897	289.484	737.977	289.484	na
n (样品)	26	8	26	16	26	0
n (本发明)	25	8	25	16	25	0

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	47.309	39.784	47.309	81.948	47.309	16.331
平均值	73.152	39.784	73.152	127.887	73.152	76.889
标准偏差	73.633	1.330	73.633	102.748	73.633	na
p (t-检验)		0.529		0.072		na
最小值	16.331	38.844	16.331	43.632	16.331	76.889
最大值	377.897	40.725	377.897	310.918	377.897	76.889
n (样品)	48	2	48	8	48	1
n (本发明)	46	2	46	8	46	1

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	47.223	38.844	47.223	91.343	47.223	16.331
平均值	95.821	93.017	95.821	159.611	95.821	662.425
标准偏差	132.091	127.717	132.091	200.219	132.091	na
p (t-检验)		0.960		0.245		na
最小值	16.331	17.818	16.331	17.632	16.331	662.425
最大值	651.708	377.897	651.708	737.977	651.708	662.425
n (样品)	27	7	27	12	27	1
n (本发明)	25	7	25	12	25	1

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.49	0.118	26	8	0.935
24小时	0.66	0.089	26	16	0.078
48小时	nd	nd	26	0	nd

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.39	0.189	48	2	0.544
24小时	0.70	0.109	48	8	0.065
48小时	0.73	0.293	48	1	0.434

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.46	0.122	27	7	0.745
24小时	0.65	0.099	27	12	0.128
48小时	1.00	0.000	27	1	nd

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	35.594796	75%	35%	1			
	28.241636	88%	35%	2	0.5	0.0	16.6
	17.445882	100%	12%	3	2.8	0.3	23.8
	59.364312	25%	73%	4	0.5	0.0	16.6
	74.064191	25%	81%				
	157.79987	13%	92%				

图 5-7

仅UO

24小时	44.144981	75%	46%	1			
	41.066914	81%	42%	2	0.9	0.1	5.5
	18.561176	94%	15%	3	1.6	0.3	9.0
	59.364312	56%	73%	4	2.8	0.5	14.6
	74.064191	56%	81%				
	157.79987	19%	92%				
48小时	na	na	na	1			
	na	na	na	2	na	na	na
	na	na	na	3	na	na	na
	na	na	na	4	na	na	na
	na	na	na				
	na	na	na				

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	35.594796	71%	30%	1			
	28.241636	86%	30%	2	0.5	0.0	16.6
	17.445882	100%	11%	3	1.8	0.2	16.4
	67.743494	29%	70%	4	0.5	0.0	16.6
	149.6589	14%	81%				
	254.11922	14%	93%				
24小时	74.064191	75%	74%	1			
	23.624535	83%	22%	2	0.0	0.0	na
	17.631765	92%	11%	3	2.0	0.3	11.7
	67.743494	75%	70%	4	1.3	0.2	8.0
	149.6589	25%	81%				
	254.11922	17%	93%				
48小时	651.70797	100%	100%	1			
	651.70797	100%	100%	2	na	na	na
	651.70797	100%	100%	3	na	na	na
	67.743494	100%	70%	4	na	na	na
	149.6589	100%	81%				
	254.11922	100%	93%				

图 5-8

白介素-12
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	0.878	0.653	0.878	0.701	0.878	0.532
平均值	56.836	3.146	56.836	9.686	56.836	12.455
标准偏差	420.619	8.471	420.619	40.126	420.619	56.720
p (t-检验)		0.379		0.409		0.601
最小值	0.088	0.091	0.088	0.107	0.088	0.104
最大值	4026.625	38.947	4026.625	276.853	4026.625	284.609
n (样品)	103	48	103	55	103	25
n (本发明)	98	48	98	55	98	25

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	0.697	0.805	0.697	0.699	0.697	0.511
平均值	64.271	97.076	64.271	4.464	64.271	7.631
标准偏差	574.260	377.091	574.260	10.905	574.260	23.856
p (t-检验)		0.822		0.642		0.733
最小值	0.088	0.383	0.088	0.258	0.088	0.331
最大值	7807.975	1510.879	7807.975	44.220	7807.975	83.370
n (样品)	240	16	240	20	240	12
n (本发明)	160	16	160	20	160	12

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	0.919	0.668	0.919	0.711	0.919	0.669
平均值	59.994	2.968	59.994	11.298	59.994	14.958
标准偏差	435.590	8.071	435.590	44.671	435.590	61.814
p (t-检验)		0.410		0.462		0.638
最小值	0.258	0.091	0.258	0.107	0.258	0.104
最大值	4026.625	38.947	4026.625	276.853	4026.625	284.609
n (样品)	96	40	96	44	96	21
n (本发明)	84	40	84	44	84	21

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.43	0.049	103	48	0.145
24小时	0.45	0.048	103	55	0.312
48小时	0.36	0.057	103	25	0.012

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.55	0.076	240	16	0.543
24小时	0.50	0.067	240	20	0.962
48小时	0.41	0.080	240	12	0.281

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.42	0.052	96	40	0.117
24小时	0.44	0.052	96	44	0.269
48小时	0.40	0.065	96	21	0.124

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0.5257099	71%	20%	1			
	0.4438192	81%	13%	2	0.6	0.3	1.0
	0.3856638	92%	7%	3	1.1	0.7	1.8
	1.0901266	27%	71%	4	1.5	0.9	2.3
	1.3464175	17%	81%				
	4.5125034	8%	90%				

图 5-9

24小时	0.5377638	71%	21%	1			
	0.4568277	80%	13%	2	0.4	0.3	0.7
	0.3468788	91%	4%	3	1.0	0.7	1.5
	1.0901266	29%	71%	4	1.3	0.9	1.9
	1.3464175	24%	81%				
	4.5125034	11%	90%				
48小时	0.4023484	72%	9%	1			
	0.3856638	80%	7%	2	0.8	0.3	2.1
	0.2729564	92%	3%	3	0.8	0.3	2.1
	1.0901266	20%	71%	4	3.2	1.6	6.7
	1.3464175	20%	81%				
	4.5125034	12%	90%				

仅sCr

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0.618761	75%	39%	1			
	0.615415	81%	39%	2	2.6	0.6	11.1
	0.3856638	94%	9%	3	2.6	0.6	11.1
	1.0104446	25%	70%	4	2.1	0.4	9.6
	1.3691978	19%	80%				
	4.5125034	13%	90%				
24小时	0.5521538	70%	33%	1			
	0.396639	80%	10%	2	0.4	0.1	1.1
	0.3468788	90%	7%	3	0.5	0.2	1.3
	1.0104446	35%	70%	4	0.8	0.4	1.7
	1.3691978	30%	80%				
	4.5125034	15%	90%				
48小时	0.4326322	75%	14%	1			
	0.3899664	83%	9%	2	0.7	0.1	3.6
	0.3856638	92%	9%	3	0.3	0.0	4.7
	1.0104446	33%	70%	4	2.1	0.7	6.0
	1.3691978	25%	80%				
	4.5125034	8%	90%				

仅UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0.5026541	73%	14%	1			
	0.4438192	80%	9%	2	0.5	0.3	1.0
	0.4023484	90%	7%	3	1.0	0.6	1.7
	1.0968412	30%	71%	4	1.7	1.0	2.8
	1.3464175	20%	80%				
	4.2317175	10%	91%				
24小时	0.5680016	70%	26%	1			
	0.4796977	82%	11%	2	0.5	0.3	1.0
	0.4301925	91%	9%	3	1.3	0.8	2.1
	1.0968412	27%	71%	4	1.3	0.8	2.1
	1.3464175	23%	80%				
	4.2317175	9%	91%				
48小时	0.4275936	71%	8%	1			
	0.3753513	81%	3%	2	0.1	0.0	1.6
	0.3468788	90%	2%	3	0.8	0.3	2.0
	1.0968412	29%	71%	4	1.8	0.9	3.7
	1.3464175	29%	80%				
	4.2317175	19%	91%				

图 5-10

晚期糖基化终末产物特异性受体

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	101.449	166.585	101.449	142.399	101.449	116.586
平均值	160.281	257.966	160.281	190.954	160.281	215.554
标准偏差	193.202	247.346	193.202	172.657	193.202	255.034
p (t-检验)		0.201		0.486		0.327
最小值	6.382	32.456	6.382	29.400	6.382	44.866
最大值	1570.287	686.054	1570.287	634.644	1570.287	914.925
n (样品)	128	7	128	22	128	14
n (本发明)	102	7	102	22	102	14
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	106.019	513.517	106.019	154.847	106.019	70.011
平均值	158.412	410.675	158.412	265.918	158.412	183.183
标准偏差	184.414	338.718	184.414	258.703	184.414	243.886
p (t-检验)		0.022		0.139		0.792
最小值	6.382	32.456	6.382	34.323	6.382	44.866
最大值	1570.287	686.054	1570.287	636.667	1570.287	547.846
n (样品)	169	3	169	7	169	4
n (本发明)	124	3	124	7	124	4
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	105.324	153.545	105.324	140.622	105.324	123.035
平均值	176.889	143.434	176.889	187.946	176.889	214.919
标准偏差	226.774	71.153	226.774	160.307	226.774	261.063
p (t-检验)		0.770		0.831		0.601
最小值	20.588	48.354	20.588	29.400	20.588	52.016
最大值	1570.287	218.291	1570.287	622.384	1570.287	914.925
n (样品)	112	4	112	21	112	11
n (本发明)	87	4	87	21	87	11
sCr或UO						
	AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
	0小时	0.61	0.116	128	7	0.322
	24小时	0.56	0.068	128	22	0.378
	48小时	0.55	0.083	128	14	0.577
仅sCr						
	AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
	0小时	0.66	0.174	169	3	0.349
	24小时	0.62	0.115	169	7	0.283
	48小时	0.41	0.136	169	4	0.523
仅UO						
	AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
	0小时	0.57	0.152	112	4	0.664
	24小时	0.56	0.070	112	21	0.415
	48小时	0.56	0.094	112	11	0.536
sCr或UO						
	AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR
0小时		139.70018	71%	67%	1	
		44.865532	86%	13%	2	0.0
		30.589903	100%	4%	3	1.0
		165.53499	57%	70%	4	1.5
		219.53809	29%	80%		

图 6-1

仅sCr

	298.72994	29%	91%				
24小时	68.207891	73%	27%	1			
	62.838294	82%	24%	2	0.4	0.1	1.3
	32.92071	91%	4%	3	0.8	0.3	1.9
	165.53499	45%	70%	4	1.4	0.7	2.8
	219.53809	32%	80%				
	298.72994	14%	91%				
48小时	89.278597	71%	45%	1			
	51.120266	86%	14%	2	1.0	0.2	4.0
	48.353851	93%	14%	3	1.8	0.6	5.7
	165.53499	21%	70%	4	1.0	0.2	4.0
	219.53809	21%	80%				
	298.72994	21%	91%				

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	30.589903	100%	4%	1			
	30.589903	100%	4%	2	0.0	0.0	na
	30.589903	100%	4%	3	0.0	0.0	na
	163.92883	67%	70%	4	2.0	0.1	42.6
	218.29065	67%	80%				
	286.58446	67%	91%				
24小时	108.88023	71%	51%	1			
	78.694673	86%	36%	2	1.0	0.0	55.2
	32.92071	100%	4%	3	2.0	0.1	42.5
	163.92883	43%	70%	4	3.1	0.2	47.1
	218.29065	29%	80%				
	286.58446	29%	91%				
48小时	48.353851	75%	14%	1			
	43.479265	100%	12%	2	0.0	0.0	na
	43.479265	100%	12%	3	1.0	0.0	56.6
	163.92883	25%	70%	4	2.1	0.1	43.6
	218.29065	25%	80%				
	286.58446	25%	91%				

仅UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	139.70018	75%	66%	1			
	44.865532	100%	12%	2	0.0	0.0	na
	44.865532	100%	12%	3	2.1	0.1	45.2
	168.60842	25%	71%	4	1.0	0.0	58.0
	220.4877	0%	80%				
	335.72774	0%	90%				
24小时	78.694673	71%	33%	1			
	62.838294	86%	22%	2	0.6	0.2	1.8
	52.015694	90%	14%	3	1.2	0.5	2.9
	168.60842	43%	71%	4	1.5	0.6	3.3
	220.4877	33%	80%				
	335.72774	14%	90%				
48小时	93.996537	73%	43%	1			
	89.278597	82%	42%	2	3.1	0.2	48.6
	78.694673	91%	33%	3	5.6	0.5	67.6
	168.60842	18%	71%	4	2.0	0.1	43.3
	220.4877	18%	80%				
	335.72774	18%	90%				

图 6-2

脂肪酸结合蛋白，肠
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	1.009	na	1.009	1.009	1.009	1.009
平均值	79.462	na	79.462	17.150	79.462	1.009
标准偏差	254.749	na	254.749	42.553	254.749	na
p (t-检验)		na		0.386		na
最小值	1.009	na	1.009	1.009	1.009	1.009
最大值	1629.046	na	1629.046	145.297	1629.046	1.009
n (样品)	46	0	46	13	46	1
n (本发明)	43	0	43	13	43	1

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	1.009	na	1.009	1.009	1.009	na
平均值	68.474	na	68.474	15.179	68.474	na
标准偏差	227.711	na	227.711	24.544	227.711	na
p (t-检验)		na		0.689		na
最小值	1.009	na	1.009	1.009	1.009	na
最大值	1629.046	na	1629.046	43.520	1629.046	na
n (样品)	59	0	59	3	59	0
n (本发明)	54	0	54	3	54	0

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	1.009	na	1.009	1.009	1.009	1.009
平均值	85.634	na	85.634	17.150	85.634	1.009
标准偏差	271.129	na	271.129	42.553	271.129	na
p (t-检验)		na		0.372		na
最小值	1.009	na	1.009	1.009	1.009	1.009
最大值	1629.046	na	1629.046	145.297	1629.046	1.009
n (样品)	40	0	40	13	40	1
n (本发明)	37	0	37	13	37	1

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	nd	nd	46	0	nd
24小时	0.42	0.088	46	13	0.379
48小时	0.35	0.249	46	1	0.542

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	nd	nd	59	0	nd
24小时	0.51	0.173	59	3	0.948
48小时	nd	nd	59	0	nd

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	nd	nd	40	0	nd
24小时	0.41	0.089	40	13	0.335
48小时	0.34	0.246	40	1	0.509

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	na	na	na	1			
	na	na	na	2	na	na	na
	na	na	na	3	na	na	na
	na	na	na	4	na	na	na
	na	na	na				
	na	na	na				

图 6-3

24小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	0.0	0.0	na
	0	100%	0%	3	13.0	2.3	72.5
	7.9412245	15%	72%	4	0.5	0.0	12.8
	43.52	15%	80%				
	238.7027	0%	91%				
48小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	na	na	na
	0	100%	0%	3	na	na	na
	7.9412245	0%	72%	4	na	na	na
	43.52	0%	80%				
	238.7027	0%	91%				

仅U0

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	na	na	na	1			
	na	na	na	2	na	na	na
	na	na	na	3	na	na	na
	na	na	na	4	na	na	na
	na	na	na				
	na	na	na				
24小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	0.0	0.0	na
	0	100%	0%	3	13.5	2.1	86.0
	7.9412245	15%	70%	4	1.1	0.1	10.9
	43.52	15%	80%				
	238.7027	0%	90%				
48小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	na	na	na
	0	100%	0%	3	na	na	na
	7.9412245	0%	70%	4	na	na	na
	43.52	0%	80%				
	238.7027	0%	90%				

图 6-4

白介素-12
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	0.700	0.653	0.700	0.903	0.700	1.302
平均值	60.559	87.640	60.559	25.565	60.559	29.583
标准偏差	585.515	345.304	585.515	77.813	585.515	73.746
p (t-检验)		0.843		0.753		0.833
最小值	0.088	0.221	0.088	0.325	0.088	0.331
最大值	7807.975	1510.879	7807.975	319.519	7807.975	284.609
n (样品)	230	19	230	28	230	16
n (本发明)	158	19	158	28	158	16

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	0.700	757.859	0.700	0.715	0.700	1.422
平均值	52.764	757.859	52.764	7.755	52.764	17.442
标准偏差	518.334	1064.931	518.334	16.211	518.334	36.860
p (t-检验)		0.058		0.819		0.879
最小值	0.088	4.838	0.088	0.393	0.088	0.331
最大值	7807.975	1510.879	7807.975	44.220	7807.975	83.370
n (样品)	295	2	295	7	295	5
n (本发明)	187	2	187	7	187	5

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	0.690	0.653	0.690	1.276	0.690	1.302
平均值	69.301	566.256	69.301	193.967	69.301	135.648
标准偏差	630.805	2431.386	630.805	847.551	630.805	403.234
p (t-检验)		0.027		0.365		0.699
最小值	0.091	0.221	0.091	0.325	0.091	0.444
最大值	7807.975	10606.241	7807.975	4330.706	7807.975	1510.879
n (样品)	198	19	198	26	198	14
n (本发明)	132	19	132	26	132	14

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.51	0.069	230	19	0.867
24小时	0.63	0.059	230	28	0.023
48小时	0.62	0.077	230	16	0.113

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.95	0.109	295	2	0.000
24小时	0.59	0.114	295	7	0.429
48小时	0.55	0.134	295	5	0.684

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.52	0.070	198	19	0.814
24小时	0.68	0.061	198	26	0.004
48小时	0.65	0.082	198	14	0.063

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0.4568277	74%	17%	1			
	0.4036447	84%	11%	2	0.5	0.2	1.3
	0.2729564	95%	4%	3	0.1	0.0	1.3
	0.9781035	37%	70%	4	1.0	0.5	1.8
	1.161229	37%	80%				
	2.9522188	26%	90%				

图 6-5

24小时	0.6523072	71%	44%	1			
	0.6115633	82%	37%	2	1.5	0.6	3.7
	0.3933013	93%	10%	3	1.3	0.5	3.3
	0.9781035	46%	70%	4	3.8	1.8	7.6
	1.161229	46%	80%				
	2.9522188	29%	90%				
48小时	0.5257099	75%	27%	1			
	0.5223645	81%	25%	2	1.0	0.2	3.9
	0.4420384	94%	15%	3	0.3	0.0	4.7
	0.9781035	56%	70%	4	3.3	1.3	8.4
	1.161229	56%	80%				
	2.9522188	31%	90%				

仅sCr

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	4.5125034	100%	91%	1			
	4.5125034	100%	91%	2	na	na	na
	4.5125034	100%	91%	3	na	na	na
	1.00407	100%	70%	4	na	na	na
	1.3087344	100%	80%				
	4.2317175	100%	90%				
24小时	0.6518573	71%	45%	1			
	0.6258399	86%	39%	2	2.0	0.1	39.9
	0.3907575	100%	10%	3	1.0	0.0	53.1
	1.00407	43%	70%	4	3.0	0.2	43.8
	1.3087344	43%	80%				
	4.2317175	29%	90%				
48小时	0.3933013	80%	10%	1			
	0.3933013	80%	10%	2	0.0	0.0	na
	0.3245813	100%	5%	3	0.0	0.0	na
	1.00407	60%	70%	4	1.5	0.3	8.2
	1.3087344	60%	80%				
	4.2317175	20%	90%				

仅UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0.4568277	74%	17%	1			
	0.4036447	84%	11%	2	0.5	0.2	1.3
	0.2729564	95%	4%	3	0.1	0.0	1.3
	0.9692546	42%	70%	4	1.0	0.5	1.9
	1.1462567	37%	80%				
	2.8341725	26%	90%				
24小时	0.8302281	73%	60%	1			
	0.6115633	81%	38%	2	0.7	0.2	2.5
	0.396639	92%	10%	3	1.3	0.5	3.3
	0.9692546	54%	70%	4	4.3	2.1	8.9
	1.1462567	54%	80%				
	2.8341725	35%	90%				
48小时	0.5377638	71%	29%	1			
	0.5223645	86%	26%	2	1.5	0.3	8.5
	0.4961086	93%	21%	3	0.5	0.0	10.0
	0.9692546	57%	70%	4	4.5	1.2	16.8
	1.1462567	57%	80%				
	2.8341725	36%	90%				

图 6-6

脂肪酸结合蛋白，肠
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	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009
平均值	6.533	13.043	6.533	13.043	6.533	13.043
标准偏差	14.616	34.037	14.616	34.037	14.616	34.037
p (t-检验)		0.648		0.648		0.648
最小值	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009
最大值	39.680	97.280	39.680	97.280	39.680	97.280
n (样品)	7	8	7	8	7	8
n (本发明)	7	8	7	8	7	8

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	1.009	na	1.009	na	1.009	na
平均值	1.009	na	1.009	na	1.009	na
标准偏差	0.000	na	0.000	na	0.000	na
p (t-检验)		na		na		na
最小值	1.009	na	1.009	na	1.009	na
最大值	1.009	na	1.009	na	1.009	na
n (样品)	4	0	4	0	4	0
n (本发明)	4	0	4	0	4	0

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	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009
平均值	8.743	14.762	8.743	14.762	8.743	14.762
标准偏差	17.294	36.387	17.294	36.387	17.294	36.387
p (t-检验)		0.741		0.741		0.741
最小值	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009
最大值	39.680	97.280	39.680	97.280	39.680	97.280
n (样品)	5	7	5	7	5	7
n (本发明)	5	7	5	7	5	7

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.50	0.154	7	8	1.000
24小时	0.50	0.154	7	8	1.000
48小时	0.50	0.154	7	8	1.000

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	nd	nd	4	0	nd
24小时	nd	nd	4	0	nd
48小时	nd	nd	4	0	nd

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.49	0.176	5	7	0.935
24小时	0.49	0.176	5	7	0.935
48小时	0.49	0.176	5	7	0.935

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	0.0	0.0	na
	0	100%	0%	3	na	na	na
	1.00864	13%	86%	4	na	na	na
	1.00864	13%	86%				
	39.68	13%	100%				

图 7-1

仅U0

24小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	0.0	0.0	na
	0	100%	0%	3	na	na	na
	1.00864	13%	86%	4	na	na	na
	1.00864	13%	86%				
	39.68	13%	100%				
48小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	0.0	0.0	na
	0	100%	0%	3	na	na	na
	1.00864	13%	86%	4	na	na	na
	1.00864	13%	86%				
	39.68	13%	100%				

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	0.0	0.0	na
	0	100%	0%	3	na	na	na
	1.00864	14%	80%	4	na	na	na
	1.00864	14%	80%				
	39.68	14%	100%				
24小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	0.0	0.0	na
	0	100%	0%	3	na	na	na
	1.00864	14%	80%	4	na	na	na
	1.00864	14%	80%				
	39.68	14%	100%				
48小时	0	100%	0%	1			
	0	100%	0%	2	0.0	0.0	na
	0	100%	0%	3	na	na	na
	1.00864	14%	80%	4	na	na	na
	1.00864	14%	80%				
	39.68	14%	100%				

图 7-2

白介素-12
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	0.646	0.933	0.646	0.933	0.646	0.933
平均值	152.957	24.266	152.957	24.266	152.957	24.266
标准偏差	1082.426	77.011	1082.426	77.011	1082.426	77.011
p (t-检验)		0.628		0.628		0.628
最小值	0.091	0.348	0.091	0.348	0.091	0.348
最大值	7807.975	319.519	7807.975	319.519	7807.975	319.519
n (样品)	52	17	52	17	52	17
n (本发明)	52	17	52	17	52	17

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	0.886	1.039	0.886	1.039	0.886	1.039
平均值	2.732	1.039	2.732	1.039	2.732	1.039
标准偏差	7.002	0.913	7.002	0.913	7.002	0.913
p (t-检验)		0.742		0.742		0.742
最小值	0.348	0.393	0.348	0.393	0.348	0.393
最大值	31.198	1.684	31.198	1.684	31.198	1.684
n (样品)	19	2	19	2	19	2
n (本发明)	19	2	19	2	19	2

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	0.641	1.061	0.641	1.061	0.641	1.061
平均值	192.983	29.286	192.983	29.286	192.983	29.286
标准偏差	1219.042	84.529	1219.042	84.529	1219.042	84.529
p (t-检验)		0.620		0.620		0.620
最小值	0.091	0.444	0.091	0.444	0.091	0.444
最大值	7807.975	319.519	7807.975	319.519	7807.975	319.519
n (样品)	41	14	41	14	41	14
n (本发明)	41	14	41	14	41	14

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.65	0.081	52	17	0.067
24小时	0.65	0.081	52	17	0.067
48小时	0.65	0.081	52	17	0.067

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.47	0.216	19	2	0.903
24小时	0.47	0.216	19	2	0.903
48小时	0.47	0.216	19	2	0.903

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.72	0.085	41	14	0.009
24小时	0.72	0.085	41	14	0.009
48小时	0.72	0.085	41	14	0.009

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0.8142122	71%	63%	1			
	0.5945085	82%	40%	2	0.6	0.1	4.2
	0.4340774	94%	12%	3	1.9	0.5	7.5
	0.8876276	53%	71%	4	3.0	0.8	10.4
	1.125014	41%	81%				
	1.3952268	35%	90%				

图 7-3

仅sCr

24小时	0.8142122	71%	63%	1			
	0.5945085	82%	40%	2	0.6	0.1	4.2
	0.4340774	94%	12%	3	1.9	0.5	7.5
	0.8876276	53%	71%	4	3.0	0.8	10.4
	1.125014	41%	81%				
	1.3952268	35%	90%				
48小时	0.8142122	71%	63%	1			
	0.5945085	82%	40%	2	0.6	0.1	4.2
	0.4340774	94%	12%	3	1.9	0.5	7.5
	0.8876276	53%	71%	4	3.0	0.8	10.4
	1.125014	41%	81%				
	1.3952268	35%	90%				

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0.3833052	100%	11%	1			
	0.3833052	100%	11%	2	0.0	0.0	na
	0.3833052	100%	11%	3	0.0	0.0	na
	0.9386729	50%	74%	4	1.3	0.0	152.2
	1.161229	50%	84%				
	5.4715335	0%	95%				
24小时	0.3833052	100%	11%	1			
	0.3833052	100%	11%	2	0.0	0.0	na
	0.3833052	100%	11%	3	0.0	0.0	na
	0.9386729	50%	74%	4	1.3	0.0	152.2
	1.161229	50%	84%				
	5.4715335	0%	95%				
48小时	0.3833052	100%	11%	1			
	0.3833052	100%	11%	2	0.0	0.0	na
	0.3833052	100%	11%	3	0.0	0.0	na
	0.9386729	50%	74%	4	1.3	0.0	152.2
	1.161229	50%	84%				
	5.4715335	0%	95%				

仅UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	0.8428186	71%	68%	1			
	0.595373	86%	46%	2	0.4	0.0	11.1
	0.4537941	93%	20%	3	2.2	0.3	13.9
	0.8738186	57%	71%	4	5.5	1.0	30.7
	0.97317	50%	80%				
	1.3758719	43%	90%				
24小时	0.8428186	71%	68%	1			
	0.595373	86%	46%	2	0.4	0.0	11.1
	0.4537941	93%	20%	3	2.2	0.3	13.9
	0.8738186	57%	71%	4	5.5	1.0	30.7
	0.97317	50%	80%				
	1.3758719	43%	90%				
48小时	0.8428186	71%	68%	1			
	0.595373	86%	46%	2	0.4	0.0	11.1
	0.4537941	93%	20%	3	2.2	0.3	13.9
	0.8738186	57%	71%	4	5.5	1.0	30.7
	0.97317	50%	80%				
	1.3758719	43%	90%				

图 7-4

晚期糖基化终末产物特异性受体

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	96.696	212.038	96.696	188.331	96.696	253.440	
平均值	161.311	395.620	161.311	362.202	161.311	502.372	
标准偏差	192.016	495.862	192.016	501.858	192.016	642.842	
p (t-检验)		0.008		0.023		0.003	
最小值	6.382	34.323	6.382	34.323	6.382	110.138	
最大值	1156.927	1907.734	1156.927	1907.734	1156.927	1907.734	
n (样品)	52	13	52	13	52	7	
n (本发明)	52	13	52	13	52	7	
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	110.138	212.038	110.138	154.847	110.138	287.833	
平均值	159.245	460.018	159.245	397.955	159.245	802.535	
标准偏差	171.155	656.615	171.155	671.088	171.155	957.880	
p (t-检验)		0.001		0.009		0.000	
最小值	6.382	34.323	6.382	34.323	6.382	212.038	
最大值	1156.927	1907.734	1156.927	1907.734	1156.927	1907.734	
n (样品)	101	7	101	7	101	3	
n (本发明)	101	7	101	7	101	3	
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	117.521	270.636	117.521	270.636	117.521	270.636	
平均值	176.083	514.813	176.083	514.813	176.083	550.760	
标准偏差	193.967	599.895	193.967	599.895	193.967	690.092	
p (t-检验)		0.003		0.003		0.004	
最小值	21.871	110.138	21.871	110.138	21.871	110.138	
最大值	1156.927	1907.734	1156.927	1907.734	1156.927	1907.734	
n (样品)	46	8	46	8	46	6	
n (本发明)	46	8	46	8	46	6	
sCr或UO							
	AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p	
	0小时	0.74	0.085	52	13	0.004	
	24小时	0.70	0.088	52	13	0.026	
	48小时	0.80	0.104	52	7	0.004	
仅sCr							
	AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p	
	0小时	0.70	0.114	101	7	0.077	
	24小时	0.61	0.117	101	7	0.339	
	48小时	0.90	0.120	101	3	0.001	
仅UO							
	AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p	
	0小时	0.79	0.100	46	8	0.005	
	24小时	0.79	0.100	46	8	0.005	
	48小时	0.77	0.117	46	6	0.020	
sCr或UO							
	AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI
	0小时	110.13764	77%	56%	1		
		109.83449	85%	56%	2	2.1	0.1 53.1
		106.01902	92%	56%	3	5.0	0.3 77.7
		147.73132	69%	71%	4	8.2	0.6 109.7
		230.08968	46%	81%			

图 8-1

	298.72994	31%	90%				
24小时	109.83449	77%	56%	1			
	106.01902	85%	56%	2	2.1	0.1	53.1
	78.694673	92%	37%	3	5.0	0.3	77.7
	147.73132	62%	71%	4	8.2	0.6	109.7
	230.08968	38%	81%				
48小时	298.72994	23%	90%				
	206.65619	71%	79%	1			
	117.47781	86%	58%	2	na	na	na
	106.01902	100%	56%	3	na	na	na
	147.73132	71%	71%	4	na	na	na
	230.08968	57%	81%				
	298.72994	29%	90%				

仅sCr

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	147.73132	71%	68%	1			
	106.01902	86%	50%	2	1.0	0.0	58.6
	32.92071	100%	6%	3	1.0	0.0	58.6
	163.92883	57%	70%	4	4.5	0.3	61.5
	218.29065	43%	80%				
	271.13449	43%	90%				
24小时	106.01902	71%	50%	1			
	78.694673	86%	34%	2	2.1	0.1	45.9
	32.92071	100%	6%	3	1.0	0.0	58.6
	163.92883	43%	70%	4	3.3	0.2	51.9
	218.29065	29%	80%				
	271.13449	29%	90%				
48小时	206.65619	100%	79%	1			
	206.65619	100%	79%	2	na	na	na
	206.65619	100%	79%	3	na	na	na
	163.92883	100%	70%	4	na	na	na
	218.29065	67%	80%				
	271.13449	67%	90%				

图 8-2

杀菌渗透性增强蛋白
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	9113.433	17613.903	9113.433	17613.903	9113.433	17613.903
平均值	12376.041	19796.406	12376.041	19796.406	12376.041	18094.219
标准偏差	11192.744	8560.581	11192.744	8560.581	11192.744	3941.757
p (t-检验)	0.141		0.141		0.327	
最小值	3400.668	11262.687	3400.668	11262.687	3400.668	14468.657
最大值	53084.648	35138.872	53084.648	35138.872	53084.648	22680.412
n (样品)	25	6	25	6	25	4
n (本发明)	25	6	25	6	25	4

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	11191.045	22680.412	11191.045	22680.412	11191.045	18574.535
平均值	16187.781	24095.980	16187.781	24095.980	16187.781	18574.535
标准偏差	15750.612	10407.561	15750.612	10407.561	15750.612	5806.588
p (t-检验)	0.399		0.399		0.833	
最小值	687.071	14468.657	687.071	14468.657	687.071	14468.657
最大值	80631.277	35138.872	80631.277	35138.872	80631.277	22680.412
n (样品)	44	3	44	3	44	2
n (本发明)	44	3	44	3	44	2

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	9632.836	17613.903	9632.836	17613.903	9632.836	20060.643
平均值	13518.139	17292.726	13518.139	17292.726	13518.139	19302.740
标准偏差	11909.876	5084.877	11909.876	5084.877	11909.876	3813.533
p (t-检验)	0.542		0.542		0.418	
最小值	3400.668	11262.687	3400.668	11262.687	3400.668	15167.164
最大值	53084.648	22680.412	53084.648	22680.412	53084.648	22680.412
n (样品)	25	4	25	4	25	3
n (本发明)	25	4	25	4	25	3

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.83	0.110	25	6	0.003
24小时	0.83	0.110	25	6	0.003
48小时	0.84	0.129	25	4	0.008

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.78	0.162	44	3	0.084
24小时	0.78	0.162	44	3	0.084
48小时	0.74	0.207	44	2	0.248

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.75	0.149	25	4	0.094
24小时	0.75	0.149	25	4	0.094
48小时	0.81	0.156	25	3	0.045

图 8-3

成纤维细胞生长因子23（完整的；N与C-端肽）

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	47.223	143.844	47.223	143.844	47.223	143.844
平均值	69.921	234.375	69.921	234.375	69.921	319.570
标准偏差	71.960	243.423	71.960	243.423	71.960	363.895
p（t-检验）		0.005		0.005		0.003
最小值	16.331	18.933	16.331	18.933	16.331	76.889
最大值	289.484	737.977	289.484	737.977	289.484	737.977
n（样品）	25	7	25	7	25	3
n（本发明）	25	7	25	7	25	3

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	47.309	315.204	47.309	315.204	47.309	16.331
平均值	74.353	430.944	74.353	430.944	74.353	737.977
标准偏差	75.010	268.568	75.010	268.568	75.010	na
p（t-检验）		0.000		0.000		na
最小值	16.331	239.652	16.331	239.652	16.331	737.977
最大值	377.897	737.977	377.897	737.977	377.897	737.977
n（样品）	46	3	46	3	46	1
n（本发明）	46	3	46	3	46	1

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	51.669	108.123	51.669	108.123	51.669	143.844
平均值	100.215	217.153	100.215	217.153	100.215	319.570
标准偏差	136.493	294.739	136.493	294.739	136.493	363.895
p（t-检验）		0.168		0.168		0.039
最小值	16.331	18.933	16.331	18.933	16.331	76.889
最大值	651.708	737.977	651.708	737.977	651.708	737.977
n（样品）	25	5	25	5	25	3
n（本发明）	25	5	25	5	25	3

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.79	0.110	25	7	0.009
24小时	0.79	0.110	25	7	0.009
48小时	0.88	0.132	25	3	0.004

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.97	0.069	46	3	0.000
24小时	0.97	0.069	46	3	0.000
48小时	1.00	0.000	46	1	nd

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.66	0.144	25	5	0.254
24小时	0.66	0.144	25	5	0.254
48小时	0.83	0.152	25	3	0.032

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	76.888609	71%	80%	1			
	74.064191	86%	80%	2	0.0	0.0	na
	18.561176	100%	16%	3	2.3	0.1	81.0
	59.364312	86%	72%	4	7.0	0.3	175.2
	74.064191	86%	80%				
	157.79987	43%	92%				

图 8-4

24小时	76.888609	71%	80%	1			
	74.064191	86%	80%	2	0.0	0.0	na
	18.561176	100%	16%	3	2.3	0.1	81.0
	59.364312	86%	72%	4	7.0	0.3	175.2
	74.064191	86%	80%				
	157.79987	43%	92%				
48小时	74.064191	100%	80%	1			
	74.064191	100%	80%	2	na	na	na
	74.064191	100%	80%	3	na	na	na
	59.364312	100%	72%	4	na	na	na
	74.064191	100%	80%				
	157.79987	33%	92%				

仅U0

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	74.064191	80%	72%	1			
	74.064191	80%	72%	2	0.0	0.0	na
	17.445882	100%	12%	3	2.4	0.1	93.1
	74.064191	80%	72%	4	2.0	0.1	72.7
	149.6589	20%	80%				
	254.11922	20%	92%				
24小时	74.064191	80%	72%	1			
	74.064191	80%	72%	2	0.0	0.0	na
	17.445882	100%	12%	3	2.4	0.1	93.1
	74.064191	80%	72%	4	2.0	0.1	72.7
	149.6589	20%	80%				
	254.11922	20%	92%				
48小时	74.064191	100%	72%	1			
	74.064191	100%	72%	2	na	na	na
	74.064191	100%	72%	3	na	na	na
	74.064191	100%	72%	4	na	na	na
	149.6589	33%	80%				
	254.11922	33%	92%				

图 8-5

白介素-12

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	0.879	1.901	0.879	1.711	0.879	1.901
平均值	59.703	44.712	59.703	48.507	59.703	68.047
标准偏差	431.126	126.899	431.126	133.106	431.126	158.182
p (t-检验)		0.909		0.935		0.960
最小值	0.088	0.658	0.088	0.400	0.088	0.658
最大值	4026.625	425.413	4026.625	425.413	4026.625	425.413
n (样品)	98	11	98	10	98	7
n (本发明)	98	11	98	10	98	7

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	0.839	1.901	0.839	1.672	0.839	1.901
平均值	91.743	3.250	91.743	2.563	91.743	2.846
标准偏差	701.723	2.655	701.723	2.501	701.723	3.030
p (t-检验)		0.779		0.800		0.827
最小值	0.088	0.672	0.088	0.672	0.088	0.400
最大值	7807.975	6.236	7807.975	6.236	7807.975	6.236
n (样品)	160	5	160	4	160	3
n (本发明)	160	5	160	4	160	3

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	0.955	1.764	0.955	1.711	0.955	1.849
平均值	68.469	59.769	68.469	59.674	68.469	78.348
标准偏差	465.391	148.501	465.391	148.543	465.391	170.688
p (t-检验)		0.958		0.958		0.959
最小值	0.347	0.658	0.347	0.400	0.347	0.658
最大值	4026.625	425.413	4026.625	425.413	4026.625	425.413
n (样品)	84	8	84	8	84	6
n (本发明)	84	8	84	8	84	6

sCr或UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.78	0.085	98	11	0.001
24小时	0.74	0.093	98	10	0.010
48小时	0.81	0.101	98	7	0.002

仅sCr

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.75	0.128	160	5	0.049
24小时	0.72	0.147	160	4	0.139
48小时	0.59	0.175	160	3	0.616

仅UO

AKI阶段前的时间	AUC	SE	n队列1	n队列2	p
0小时	0.73	0.105	84	8	0.032
24小时	0.69	0.108	84	8	0.080
48小时	0.78	0.114	84	6	0.015

sCr或UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	1.3858432	73%	81%	1			
	1.3464175	82%	80%	2	na	na	na
	0.6626156	91%	36%	3	na	na	na
	1.0968412	82%	70%	4	na	na	na
	1.3858432	73%	81%				
	6.0450244	27%	91%				

图 8-6

24小时	1. 3858432	70%	81%	1			
	1. 3464175	80%	80%	2	1. 0	0. 0	58. 6
	0. 6518573	90%	34%	3	1. 0	0. 0	58. 6
	1. 0968412	80%	70%	4	9. 1	0. 8	101. 7
	1. 3858432	70%	81%				
	6. 0450244	30%	91%				
48小时	1. 6357184	71%	85%	1			
	1. 3464175	86%	80%	2	na	na	na
	0. 6518573	100%	34%	3	na	na	na
	1. 0968412	86%	70%	4	na	na	na
	1. 3858432	71%	81%				
	6. 0450244	43%	91%				

仅sCr

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	1. 3952268	80%	78%	1			
	1. 3952268	80%	78%	2	na	na	na
	0. 6626156	100%	38%	3	na	na	na
	1. 1089146	80%	70%	4	na	na	na
	1. 5692833	60%	80%				
	6. 3358452	0%	90%				
24小时	1. 3952268	75%	78%	1			
	0. 6626156	100%	38%	2	na	na	na
	0. 6626156	100%	38%	3	na	na	na
	1. 1089146	75%	70%	4	na	na	na
	1. 5692833	50%	80%				
	6. 3358452	0%	90%				
48小时	0. 3856638	100%	5%	1			
	0. 3856638	100%	5%	2	0. 0	0. 0	na
	0. 3856638	100%	5%	3	0. 0	0. 0	na
	1. 1089146	67%	70%	4	2. 0	0. 1	41. 8
	1. 5692833	67%	80%				
	6. 3358452	0%	90%				

仅UO

AKI阶段前的时间	截止值	敏感性	特异性	四分位数	OR	OR的95% CI	
0小时	1. 3464175	75%	77%	1			
	0. 6599437	88%	32%	2	na	na	na
	0. 6518573	100%	31%	3	na	na	na
	1. 1033338	75%	70%	4	na	na	na
	1. 5692833	63%	81%				
	4. 5125034	25%	90%				
24小时	1. 3464175	75%	77%	1			
	0. 6518573	88%	31%	2	1. 0	0. 0	60. 2
	0. 3856638	100%	4%	3	1. 0	0. 0	60. 2
	1. 1033338	75%	70%	4	6. 1	0. 5	78. 3
	1. 5692833	63%	81%				
	4. 5125034	25%	90%				
48小时	1. 3464175	83%	77%	1			
	1. 3464175	83%	77%	2	na	na	na
	0. 6518573	100%	31%	3	na	na	na
	1. 1033338	83%	70%	4	na	na	na
	1. 5692833	67%	81%				
	4. 5125034	33%	90%				

图 8-7