



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 103874923 B

(45)授权公告日 2016.09.14

(21)申请号 201280049909.5

(22)申请日 2012.08.24

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103874923 A

(43)申请公布日 2014.06.18

(30)优先权数据

61/528,000 2011.08.26 US

61/528,003 2011.08.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.04.11

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/052298 2012.08.24

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/043310 EN 2013.03.28

(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·安德伯格 J·格雷

P·麦克弗森 K·中村

J·P·坎普夫

(74)专利代理机构 北京市铸成律师事务所

11313

代理人 孟锐

(51)Int.Cl.

G01N 33/53(2006.01)

(56)对比文件

US 2011195429 A1, 2011.08.11, 说明书第13-15、17、21-22、63、65、81, 序列表.

US 2011195429 A1, 2011.08.11, 说明书第13-15、17、21-22、63、65、81, 序列表.

CA 2781754 A1, 2011.05.26, 摘要, 说明书第4页第2段至第6页第4段.

CA 2781754 A1, 2011.05.26, 摘要, 说明书第4页第2段至第6页第4段.

CN 101027556 A, 2007.08.29, 全文.

W0 2009062520 A1, 2009.05.22, 全文.

W0 2004088276 A2, 2004.10.14, 全文.

W0 2009107384 A1, 2009.09.03, 全文.

审查员 胡晓佳

权利要求书9页 说明书121页

(54)发明名称

用于肾损伤和肾衰竭的诊断及预后的方法和组合物

(57)摘要

本发明涉及对罹患或疑患有肾损伤的受试者进行监测、诊断、预后和确定治疗方案的方法和组合物。具体地说,本发明涉及采用设定成检测肾损伤标记物的一种或多种测定方法,所述肾损伤标记物选自由在肾损伤中作为诊断和预后生物标记物的热休克70kDa蛋白1、 α -1-抗胰蛋白酶中性粒细胞弹性蛋白酶络合物、溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物、72kDa IV型胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物、胰岛素样生长因子1受体、髓样分化初级应答蛋白MyD88、神经细胞黏附分子、以及肿瘤坏死因子配体超家族成员10组成的组。

1. 进行一种或多种测定的试剂在制备用于评价受试者肾状态的诊断剂中的用途，
其中所述测定被设定成对取自受试者的体液样本检测生物标记物72kDa IV型胶原酶：金属蛋白酶抑制剂2络合物以提供测定结果；以及
所述测定结果被与所述受试者的肾状态相关联。
2. 根据权利要求1所述的用途，其中所述测定被设定成检测额外的生物标记物，所述额外的生物标记物选自：热休克70kDa蛋白1、 α -1-抗胰蛋白酶中性粒细胞弹性蛋白酶络合物、溶基质蛋白酶-1：金属蛋白酶抑制剂2络合物、胰岛素样生长因子1受体、髓样分化初级应答蛋白MyD88、神经细胞黏附分子、以及肿瘤坏死因子配体超家族成员10组成的组。
3. 根据权利要求1所述的用途，其中所述相关联包括将所述测定结果与所述受试者的所述肾状态的危险分级、诊断、分期、预后、分类和监测中的一种或多种相关联。
4. 根据权利要求1所述的用途，其中所述相关联包括根据所述测定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。
5. 根据权利要求4所述的用途，其中所述日后肾状态的一种或多种变化包括日后肾功能损伤、日后肾功能衰弱、日后肾功能改善和日后急性肾衰竭(ARF)中的一种或多种。
6. 根据权利要求1-5任一项所述的用途，其中所述测定结果包括72kDa IV型胶原酶：金属蛋白酶抑制剂2络合物的测定浓度。
7. 根据权利要求6所述的用途，其中所述测定结果还包括以下的至少1、2、或3种：
热休克70kDa蛋白1的测定浓度，
 α -1-抗胰蛋白酶中性粒细胞弹性蛋白酶络合物的测定浓度，
溶基质蛋白酶-1：金属蛋白酶抑制剂2络合物的测定浓度，
胰岛素样生长因子1受体的测定浓度，
髓样分化初级应答蛋白MyD88的测定浓度，
神经细胞黏附分子的测定浓度，以及
肿瘤坏死因子配体超家族成员10的测定浓度。
8. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途，其中复数个测定结果是采用一种将所述复数个测定结果转化成单复合结果的函数而组合。
9. 根据权利要求4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肾损伤相关的临床结果。
10. 根据权利要求4所述的用途，其中所述日后肾状态的一种或多种变化的可能性是在从获取受试者体液样本之时起差不多30天内可能发生所关注的事件。
11. 根据权利要求10所述的用途，其中所述日后肾状态的一种或多种变化的可能性是在差不多一段时间内发生所关注的事件，所述时间段选自由21天、14天、7天、5天、96小时、72小时、48小时、36小时、24小时以及12小时组成的组。
12. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途，其中根据所述受试者预先存在的肾前性、肾性或肾后性ARF的一种或多种已知的危险因素选择所述受试者进行肾状态评价。
13. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途，其中根据充血性心力衰竭、子痫前期、子痫、糖尿病、高血压、冠状动脉疾病、蛋白尿、肾功能不全、肾小球过滤低于正常范围、肝硬化、血清肌酐高于正常范围、败血症、肾功能损伤、肾功能衰弱或ARF中一种或多种的现有诊断，或根据正在经历或经历过血管手术、冠状动脉搭桥或其它心脏手术，或根据接触

NSAID、环孢菌素、他克莫司、氨基糖苷类、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选择所述受试者进行肾状态评价。

14. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途, 其中所述相关联包括根据测定结果确定所述受试者存在或不存在肾功能损伤、肾功能衰弱或ARF中一种或多种的诊断。

15. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途, 其中所述相关联包括根据测定结果确定罹患肾功能损伤、肾功能衰弱或ARF的受试者的肾功能是否改善或恶化。

16. 根据权利要求1至5任一项所述的用途, 其中所述诊断剂用于诊断所述受试者存在或不存在肾功能损伤。

17. 根据权利要求1至5任一项所述的用途, 其中所述诊断剂用于诊断所述受试者存在或不存在肾功能衰弱。

18. 根据权利要求1至5任一项所述的用途, 其中所述诊断剂用于诊断所述受试者存在或不存在急性肾衰竭。

19. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途, 其中所述诊断剂用于诊断所述受试者存在或不存在肾替代疗法需求。

20. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途, 其中所述诊断剂用于诊断所述受试者存在或不存在肾移植需求。

21. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途, 其中所述诊断剂用于确定所述受试者日后存在或不存在肾功能损伤的危险。

22. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途, 其中所述诊断剂用于确定所述受试者日后存在或不存在肾功能衰弱的危险。

23. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途, 其中所述诊断剂用于确定所述受试者日后存在或不存在急性肾衰竭的危险。

24. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途, 其中所述诊断剂用于确定所述受试者日后存在或不存在肾替代疗法需求的危险。

25. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途, 其中所述诊断剂用于确定所述受试者日后存在或不存在肾移植需求的危险。

26. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途, 其中所述日后肾状态的一种或多种变化包括在获取所述体液样本之时起72小时内的日后肾功能损伤、日后肾功能衰弱、日后肾功能改善以及日后急性肾衰竭(ARF)中一种或多种。

27. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途, 其中所述日后肾状态的一种或多种变化包括在获取所述体液样本之时起48小时内的日后肾功能损伤、日后肾功能衰弱、日后肾功能改善以及日后急性肾衰竭(ARF)中一种或多种。

28. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途, 其中所述日后肾状态的一种或多种变化包括在获取所述体液样本之时起24小时内的日后肾功能损伤、日后肾功能衰弱、日后肾功能改善以及日后急性肾衰竭(ARF)中一种或多种。

29. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途, 其中所述受试者处于RIFLE阶段0或R。

30. 根据权利要求29所述的用途, 其中所述受试者处于RIFLE阶段0, 以及所述相关联包括确定所述受试者在72小时内将达到RIFLE阶段R、I或F的可能性。

31. 根据权利要求30所述的用途, 其中所述受试者处于RIFLE阶段0, 以及所述相关联包

括确定所述受试者在72小时内将达到RIFLE阶段I或F的可能性。

32. 根据权利要求30所述的用途,其中所述受试者处于RIFLE阶段0,以及所述相关联包括确定所述受试者在72小时内将达到RIFLE阶段F的可能性。

33. 根据权利要求29所述的用途,其中所述受试者处于RIFLE阶段0或R,以及所述相关联包括确定所述受试者在72小时内将达到RIFLE阶段I或F的可能性。

34. 根据权利要求33所述的用途,其中所述受试者处于RIFLE阶段0或R,以及所述相关联包括确定所述受试者在72小时内将达到RIFLE阶段F的可能性。

35. 根据权利要求29所述的用途,其中所述受试者处于RIFLE阶段R,以及所述相关联包括确定所述受试者在72小时内将达到RIFLE阶段I或F的可能性。

36. 根据权利要求35所述的用途,其中所述受试者处于RIFLE阶段R,以及所述相关联包括确定所述受试者在72小时内将达到RIFLE阶段F的可能性。

37. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述受试者处于RIFLE阶段0、R或I,以及所述相关联包括确定所述受试者在72小时内将达到RIFLE阶段F的可能性。

38. 根据权利要求37所述的用途,其中所述受试者处于RIFLE阶段I,以及所述相关联包括确定所述受试者在72小时内将达到RIFLE阶段F的可能性。

39. 根据权利要求30所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在48小时内将达到RIFLE阶段R、I或F的可能性。

40. 根据权利要求31所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在48小时内将达到RIFLE阶段I或F的可能性。

41. 根据权利要求32所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在48小时内将达到RIFLE阶段F的可能性。

42. 根据权利要求33所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在48小时内将达到RIFLE阶段I或F的可能性。

43. 根据权利要求34所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在48小时内将达到RIFLE阶段F的可能性。

44. 根据权利要求35所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在48小时内将达到RIFLE阶段I或F的可能性。

45. 根据权利要求36所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在48小时内将达到RIFLE阶段F的可能性。

46. 根据权利要求37所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在48小时内将达到RIFLE阶段F的可能性。

47. 根据权利要求38所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在48小时内将达到RIFLE阶段F的可能性。

48. 根据权利要求30所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在24小时内将达到RIFLE阶段R、I或F的可能性。

49. 根据权利要求31所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在24小时内将达到RIFLE阶段I或F的可能性。

50. 根据权利要求32所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在24小时内将达到RIFLE阶段F的可能性。

51. 根据权利要求33所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在24小时内将达到RIFLE阶段I或F的可能性。

52. 根据权利要求34所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在24小时内将达到RIFLE阶段F的可能性。

53. 根据权利要求35所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在24小时内将达到RIFLE阶段I或F的可能性。

54. 根据权利要求36所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在24小时内将达到RIFLE阶段F的可能性。

55. 根据权利要求37所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在24小时内将达到RIFLE阶段F的可能性。

56. 根据权利要求38所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在24小时内将达到RIFLE阶段F的可能性。

57. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述受试者未处于急性肾衰竭。

58. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述受试者在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值的1.5倍或更高。

59. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述受试者在获取所述体液样本前的6小时内具有至少0.5ml/kg/hr的排尿量。

60. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述受试者在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值0.3mg/dL或更高。

61. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述受试者(i)在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值的1.5倍或更高,(ii)在获取所述体液样本前的6小时内具有至少0.5ml/kg/hr的排尿量,以及(iii)在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值0.3mg/dL或更高。

62. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述受试者(i)在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值的1.5倍或更高,(ii)在获取所述体液样本前的12小时内具有至少0.5ml/kg/hr的排尿量,以及(iii)在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值0.3mg/dL或更高。

63. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述相关联包括确定以下一种或多种:所述受试者在72小时内(i)血清肌酐高出1.5倍或更高,(ii)在6小时内具有低于0.5ml/kg/hr的排尿量,或(iii)血清肌酐高出0.3mg/dL或更高的可能性。

64. 根据权利要求63所述的用途,其中所述相关联包括确定以下一种或多种:所述受试者在48小时内(i)血清肌酐高出1.5倍或更高,(ii)在6小时内具有低于0.5ml/kg/hr的排尿量,或(iii)血清肌酐高出0.3mg/dL或更高的可能性。

65. 根据权利要求63所述的用途,其中所述相关联包括确定以下一种或多种:所述受试者在24小时内(i)血清肌酐高出1.5倍或更高,(ii)在6小时内具有低于0.5ml/kg/hr的排尿量,或(iii)血清肌酐高出0.3mg/dL或更高的可能性。

66. 根据权利要求63所述的用途,其中所述相关联包括确定在72小时内所述受试者血清肌酐高出1.5倍或更高的可能性。

67. 根据权利要求63所述的用途,其中所述相关联包括确定在72小时内所述受试者在6

小时内具有低于0.5ml/kg/hr的排尿量的可能性。

68.根据权利要求63所述的用途,其中所述相关联包括确定在72小时内所述受试者血清肌酐高出0.3mg/dL或更高的可能性。

69.根据权利要求63所述的用途,其中所述相关联包括确定在48小时内所述受试者血清肌酐高出1.5倍或更高的可能性。

70.根据权利要求63所述的用途,其中所述相关联包括确定在48小时内所述受试者在6小时内具有低于0.5ml/kg/hr的排尿量的可能性。

71.根据权利要求63所述的用途,其中所述相关联包括确定在48小时内所述受试者血清肌酐高出0.3mg/dL或更高的可能性。

72.根据权利要求63所述的用途,其中所述相关联包括确定在24小时内所述受试者血清肌酐高出1.5倍或更高的可能性。

73.根据权利要求63所述的用途,其中所述相关联包括确定在24小时内所述受试者在6小时内具有低于0.5ml/kg/hr的排尿量的可能性。

74.根据权利要求63所述的用途,其中所述相关联包括确定在24小时内所述受试者血清肌酐高出0.3mg/dL或更高的可能性。

75.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述受试者在获取体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值的2倍或更高。

76.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述受试者在获取所述体液样本前的12小时内具有至少0.5ml/kg/hr的排尿量。

77.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述受试者(i)在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值的2倍或更高,(ii)在获取所述体液样本前的2小时内具有至少0.5ml/kg/hr的排尿量,以及(iii)在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值0.3mg/dL或更高。

78.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述受试者在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值的3倍或更高。

79.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述受试者在获取所述体液样本前的24小时内具有至少0.3ml/kg/hr的排尿量,或在获取所述体液样本前的12小时内无尿。

80.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述受试者(i)在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值的3倍或更高,(ii)在获取所述体液样本前的24小时内具有至少0.3ml/kg/hr的排尿量,或在获取所述体液样本前的12小时内无尿,以及(iii)在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值0.3mg/dL或更高。

81.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述相关联包括确定以下一种或多种:在72小时内所述受试者(i)血清肌酐高出2倍或更高,(ii)在12小时内具有低于0.5ml/kg/hr的排尿量,或(iii)血清肌酐高出0.3mg/dL或更高的可能性。

82.根据权利要求81所述的用途,其中所述相关联包括确定以下一种或多种:在48小时内所述受试者(i)血清肌酐高出2倍或更高,(ii)在6小时内具有低于0.5ml/kg/hr的排尿量,或(iii)血清肌酐高出0.3mg/dL或更高的可能性。

83.根据权利要求81所述的用途,其中所述相关联包括确定以下一种或多种:在24小时内所述受试者(i)血清肌酐高出2倍或更高,或(ii)在6小时内具有低于0.5ml/kg/hr的排尿

量的可能性。

84. 根据权利要求81所述的用途, 其中所述相关联包括确定在72小时内所述受试者血清肌酐高出2倍或更高的可能性。

85. 根据权利要求81所述的用途, 其中所述相关联包括确定在72小时内所述受试者在6小时内具有低于0.5ml/kg/hr的排尿量的可能性。

86. 根据权利要求81所述的用途, 其中所述相关联包括确定在48小时内所述受试者血清肌酐高出2倍或更高的可能性。

87. 根据权利要求81所述的用途, 其中所述相关联包括确定在48小时内所述受试者在6小时内具有低于0.5ml/kg/hr的排尿量的可能性。

88. 根据权利要求81所述的用途, 其中所述相关联包括确定在24小时内所述受试者血清肌酐高出2倍或更高的可能性。

89. 根据权利要求81所述的用途, 其中所述相关联包括确定在24小时内所述受试者在6小时内具有低于0.5ml/kg/hr的排尿量的可能性。

90. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途, 其中所述相关联包括确定以下一种或多种: 在72小时内所述受试者(i)血清肌酐高出3倍或更高, 或(ii)在24小时内具有低于0.3ml/kg/hr的排尿量或在12小时内无尿的可能性。

91. 根据权利要求90所述的用途, 其中所述相关联包括确定以下一种或多种: 在48小时内所述受试者(i)血清肌酐高出3倍或更高, 或(ii)在24小时内具有低于0.3ml/kg/hr的排尿量或在12小时内无尿的可能性。

92. 根据权利要求90所述的用途, 其中所述相关联包括确定以下一种或多种: 在24小时内所述受试者(i)血清肌酐高出3倍或更高, 或(ii)在24小时内具有低于0.3ml/kg/hr的排尿量或在12小时内无尿的可能性。

93. 根据权利要求90所述的用途, 其中所述相关联包括确定在72小时内所述受试者血清肌酐高出3倍或更高的可能性。

94. 根据权利要求90所述的用途, 其中所述相关联包括确定在72小时内所述受试者在24小时内具有低于0.3ml/kg/hr的排尿量或在12小时内无尿的可能性。

95. 根据权利要求90所述的用途, 其中所述相关联包括确定在48小时内所述受试者血清肌酐高出3倍或更高的可能性。

96. 根据权利要求90所述的用途, 其中所述相关联包括确定在48小时内所述受试者在24小时内具有低于0.3ml/kg/hr的排尿量或在12小时内无尿的可能性。

97. 根据权利要求90所述的用途, 其中所述相关联包括确定在24小时内所述受试者血清肌酐高出3倍或更高的可能性。

98. 根据权利要求90所述的用途, 其中所述相关联包括确定在24小时内所述受试者在24小时内具有低于0.3ml/kg/hr的排尿量或在12小时内无尿的可能性。

99. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途, 其中所述体液样本是尿样本。

100. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途, 其中进行下列测定, 所述测定检测72kDa IV型胶原酶: 金属蛋白酶抑制剂2络合物, 或所述测定检测72kDa IV型胶原酶: 金属蛋白酶抑制剂2络合物以及以下中的一种、两种或三种、或更多种: 热休克70kDa蛋白1、 α -1-抗胰蛋白酶中性粒细胞弹性蛋白酶络合物、溶基质蛋白酶-1: 金属蛋白酶抑制剂2络合物、胰岛素

样生长因子1受体、髓样分化初级应答蛋白MyD88、神经细胞黏附分子、以及肿瘤坏死因子配体超家族成员10。

101. 用于对生物标记物72kDa IV型胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物进行测定的试剂在制备用来评价肾损伤的诊断剂中的用途。

102. 根据权利要求101所述的用途,其中所述试剂测定额外的生物标记物,所述额外的生物标记物选自:热休克70kDa蛋白1、 α -1-抗胰蛋白酶中性粒细胞弹性蛋白酶络合物、溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物、胰岛素样生长因子1受体、髓样分化初级应答蛋白MyD88、神经细胞黏附分子、以及肿瘤坏死因子配体超家族成员10。

103. 用于对生物标记物72kDa IV型胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物进行测定的试剂在制备用来评价急性肾损伤的诊断剂中的用途。

104. 根据权利要求103所述的用途,其中所述试剂测定额外的生物标记物,所述额外的生物标记物选自:热休克70kDa蛋白1、 α -1-抗胰蛋白酶中性粒细胞弹性蛋白酶络合物、溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物、胰岛素样生长因子1受体、髓样分化初级应答蛋白MyD88、神经细胞黏附分子、以及肿瘤坏死因子配体超家族成员10。

105. 一种试剂盒,包括:

进行一种或多种测定的试剂,所述测定设定成检测肾损伤标记物72kDa IV型胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物,

其中所述测定还被设定成检测额外的肾损伤标记物,所述额外的肾损伤标记物选自:热休克70kDa蛋白1、 α -1-抗胰蛋白酶中性粒细胞弹性蛋白酶络合物、溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物、胰岛素样生长因子1受体、髓样分化初级应答蛋白MyD88、神经细胞黏附分子、以及肿瘤坏死因子配体超家族成员10。

106. 根据权利要求105所述的试剂盒,其中所述试剂包括一种或多种结合试剂,每种结合试剂特异性结合所述肾损伤标记物中的一种。

107. 根据权利要求106所述的试剂盒,其中所述复数种结合试剂包含在单个测定装置中。

108. 根据权利要求105所述的试剂盒,其中所述测定中至少一种设定成夹心结合测定。

109. 根据权利要求105所述的试剂盒,其中所述测定中至少一种设定成竞争结合测定。

110. 一种评价体液样本中生物标记物浓度的装置,其包括:

试剂盒,所述试剂盒包括进行多种分析物结合测定的试剂,所述多种分析物结合测定设定成检测生物标记物72kDa IV型胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物;以及

测定仪器,其中引入尿样,所述尿样获自根据受试者有日后或当前患急性肾损伤危险的确定情况所选择的待评价的受试者,所述测定仪器(i)使特定地结合以检测多种生物标记物的多种试剂与所述尿样接触,以及(ii)产生一种或多种表示所测定的每种生物标记物与所述多种试剂中各自特定的结合试剂的结合的测定结果,

其中所述分析物结合测定还被设定成检测额外的生物标记物,所述额外的生物标记物选自:热休克70kDa蛋白1、 α -1-抗胰蛋白酶中性粒细胞弹性蛋白酶络合物、溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物、胰岛素样生长因子1受体、髓样分化初级应答蛋白MyD88、神经细胞黏附分子、以及肿瘤坏死因子配体超家族成员10组成的组。

111. 根据权利要求110所述的装置,其中根据受试者需要危险分层、诊断、分期、预后、

分类或监测受试者肾状态的确定情况选择待评价的受试者。

112. 根据权利要求110所述的装置,其中根据受试者有日后患急性肾损伤危险的确定情况选择待评价的受试者。

113. 根据权利要求112所述的装置,其中根据受试者有日后患肾功能损伤、日后肾功能衰弱、日后肾功能改善、以及日后急性肾衰竭(ARF)危险的确定情况选择待评价的受试者。

114. 根据权利要求112所述的装置,其中根据受试者在从所述受试者获取尿样的30天内有日后患急性肾损伤危险的确定情况选择待评价的受试者。

115. 根据权利要求114所述的装置,其中根据受试者在选自21天、14天、7天、5天、96小时、72小时、48小时、36小时、24小时、以及12小时组成的组的一段时间内有日后患急性肾损伤危险的确定情况选择待评价的受试者。

116. 根据权利要求110所述的装置,其中根据受试者预先存在的肾前性、肾性、或肾后性ARF的一种或多种已知危险因素选择受试者。

117. 根据权利要求110所述的装置,其中根据充血性心力衰竭、子痫前期、子痫、糖尿病、高血压、冠状动脉疾病、蛋白尿、肾功能不全、肾小球过滤低于正常范围、肝硬化、血清肌酐高于正常范围、败血症、肾功能损伤、肾功能衰弱、或ARF的现有诊断,或根据正在经历或经历过大血管手术、冠状动脉搭桥或其它心脏手术,或根据接触NSAID、环孢菌素、他克莫司、氨基糖甙类、膦甲酸、乙二醇、血红蛋白、肌红蛋白、异环磷酰胺、重金属、甲氨蝶呤、不透射线的造影剂、或链脲佐菌素选择待评价的受试者。

118. 根据权利要求110所述的装置,其中所述多种测定是免疫测定,其进行方式是通过(i)将所述尿样引入包括多种抗体的测定装置,所述抗体中至少一种结合所测定的每种生物标记物,以及(ii)产生表示每种生物标记物与其各自抗体的结合的测定结果。

119. 根据权利要求110所述的装置,其中根据受试者在获取尿样的72小时内有选自日后肾功能损伤、日后肾功能衰减、日后肾功能改善、以及日后急性肾衰竭(ARF)组成的组的肾状态的一种或多种日后变化危险的确定情况选择待评价的受试者。

120. 根据权利要求110所述的装置,其中根据受试者在获取尿样的48小时内有选自日后肾功能损伤、日后肾功能衰减、日后肾功能改善、以及日后急性肾衰竭(ARF)组成的组的肾状态的一种或多种日后变化危险的确定情况选择待评价的受试者。

121. 根据权利要求110所述的装置,其中根据受试者在获取尿样的24小时内的选自日后肾功能损伤、日后肾功能衰减、日后肾功能改善、以及日后急性肾衰竭(ARF)组成的组的肾状态的一种或多种日后变化的风险的确定情况选择待评价的受试者。

122. 根据权利要求110所述的装置,其中所述受试者处于RIFLE阶段0或R。

123. 根据权利要求110所述的装置,其中所述受试者处于RIFLE阶段0、R、或I。

124. 根据权利要求110所述的装置,其中至少一种测定结果是热休克70kDa蛋白1、 α -1-抗胰蛋白酶中性粒细胞弹性蛋白酶络合物、溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物、72kDa IV型胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物、胰岛素样生长因子1受体、髓样分化初级应答蛋白MyD88、神经细胞黏附分子、以及肿瘤坏死因子配体超家族成员10的测定浓度。

125. 一种评价生物标记物浓度的系统,其包括:

多种试剂,其特定地结合以检测生物标记物72kDa IV型胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物;

测定仪器,将其设定成接收尿样并使所述多种试剂与所述尿样接触并产生表示所测定的每种生物标记物与所述多种试剂中各自特定的结合试剂的结合的一种或多种测定结果,

其中所述多种试剂进一步特定地结合以检测额外的生物标记物,所述额外的生物标记物选自:热休克70kDa蛋白1、 α -1-抗胰蛋白酶中性粒细胞弹性蛋白酶络合物、溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物、胰岛素样生长因子1受体、髓样分化初级应答蛋白MyD88、神经细胞黏附分子、以及肿瘤坏死因子配体超家族成员10组成的组。

126.根据权利要求125所述的系统,其中所述试剂包括多种抗体,其中至少一种结合所测定的每种生物标记物。

127.根据权利要求126所述的系统,其中测定仪器包括测定装置和测定装置读取器,其中将所述多种抗体固定在所述测定装置的多个预确定位置,其中将所述测定装置设定成接收所述尿样以使所述尿样与所述多处预确定位置接触,并且其中所述测定装置读取器查询所述多处预确定位置以产生测定结果。

用于肾损伤和肾衰竭的诊断及预后的方法和组合物

[0001] 本发明要求2011年8月26日提交的美国临时专利申请61/528,000,以及2011年8月26日提交的美国临时专利申请61/528,003的优先权,上述申请据此全文并入,包括所有表格、附图和权利要求。

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的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& Treatment2008,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而引起。”

[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、排尿量减少,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

[0006]

	胺、重金属、甲氨蝶呤、不透射线的造影剂、链脲佐菌素
急性肾小球肾炎	与ANCA相关的: 新月体性肾小球肾炎、结节性多动脉炎、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis); 抗-GBM肾小球肾炎: 古德帕斯特综合征(Goodpasture's syndrome); 免疫复合物: 狼疮性肾小球肾炎、感染后肾小球肾炎、冷球蛋白血症性肾小球肾炎
急性小管间质性肾炎	药物反应(例如, β -内酰胺、NSAID、磺胺类药物、环丙沙星(ciprofloxacin)、噻嗪类利尿剂、呋塞米(furosemide)、苯妥英(phenytoin)、别嘌醇(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、氯苯蝶啶、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 Hypertens14:265-270,2005和Chertow等,J Am Soc Nephrol16:3365-3370,2005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。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 Nephrol15:1597-1605,2004,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小时排尿量<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] 并包括两种临床结果:

[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.Care11: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/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/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/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,此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一种检测和诊断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、严重的不良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生物标记物的测量可用于对罹患肾功能损伤、肾功能衰弱和/或急性肾衰竭(也称急性肾损伤)或有罹患上述疾病危险的受试者进行诊断、预后、危险分级、分

期、监测、分类以及确定进一步诊断和治疗方案:热休克70kDa蛋白1、 α -1-抗胰蛋白酶中性粒细胞弹性蛋白酶络合物、溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物、72kDa IV型胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物、胰岛素样生长因子1受体、髓样分化初级应答蛋白MyD88、神经细胞黏附分子、以及肿瘤坏死因子配体超家族成员10(本文中每种称为“肾损伤标记物”)。

[0026] 本发明的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的体液样本中选自热休克70kDa蛋白1、 α -1-抗胰蛋白酶中性粒细胞弹性蛋白酶络合物、溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物、72kDa IV型胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物、胰岛素样生长因子1受体、髓样分化初级应答蛋白MyD88、神经细胞黏附分子、以及肿瘤坏死因子配体超家族成员10的一种或多种生物标记物,然后将其与受试者的肾状态相关联。这种与肾状态的相关联可包括将测定结果与本文中所述受试者的危险分级、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] 且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,正在经历或经历过重大血管手术、冠状动脉搭桥或其它心脏手术的受试者;具有预先存在的充血性心力衰竭、子痫前期、子痫、糖尿病、高血压、冠状动脉疾病、蛋白尿、肾功能不全、肾小球过滤低于正常范围、肝硬化、血清肌酐高于正常范围或败血症的受试者;或接触NSAID、环孢菌素、他克莫司、氨基糖甙类、膦甲酸、乙二醇、血红蛋白、肌红蛋白、异环磷酰胺、重金属、甲氨蝶呤、不透射线的造影剂或链脲佐菌素的受试者,这些都是优选根据本文中所述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生物标记物的

测定浓度:热休克70kDa蛋白1、 α -1-抗胰蛋白酶中性粒细胞弹性蛋白酶络合物、溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物、72kDa IV型胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物、胰岛素样生长因子1受体、髓样分化初级应答蛋白MyD88、神经细胞黏附分子、以及肿瘤坏死因子配体超家族成员10。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生物标记物的测定浓度:热休克70kDa蛋白1、 α -1-抗胰蛋白酶中性粒细胞弹性蛋白酶络合物、溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物、72kDa IV型胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物、胰岛素样生长因子1受体、髓样分化初级应答蛋白MyD88、神经细胞黏附分子、以及肿瘤坏死因子配体超家族成员10。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生物标记物的测定浓度:热休克70kDa蛋白1、 α -1-抗胰蛋白酶中性粒细胞弹性蛋白酶络合物、溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物、72kDa IV型胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物、胰岛素样生长因子1受体、髓样分化初级应答蛋白MyD88、神经细胞黏附分子、以及肿瘤坏死因子配体超家族成员10。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。在属于如下所述膜蛋白的那些肾损伤标记物的情况中,优选测定检测其可溶形式。

[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方法中。而是,本文所述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、Thakar等危险评分(J. Am. Soc. Nephrol. 16: 162-68, 2005)、Mehran等危险评分(J. Am. Coll. Cardiol. 44:1393-99, 2004)、Wijeysundera等危险评分(JAMA 297:1801-9, 2007)、Goldstein和Chawla危险评分

(Clin.J.Am.Soc.Nephrol.5:943-49,2010)、或Chawla等危险评分(Kidney Intl.68:2274-80,2005))、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&Treatment2008(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。

具体实施方式

[0068] 本发明涉及通过测量一种或多种肾损伤标记物对罹患肾功能损伤、肾功能衰弱和/或急性肾衰竭或具有罹患上述疾病危险的受试者进行诊断、鉴别诊断、危险分级、监测、

分类和确定治疗方案的方法及组合物。在各种实施方案中,将选自热休克70kDa蛋白1、 α -1-抗胰蛋白酶中性粒细胞弹性蛋白酶络合物、溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物、72kDa IV型胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物、胰岛素样生长因子1受体、髓样分化初级应答蛋白MyD88、神经细胞黏附分子、以及肿瘤坏死因子配体超家族成员10的一种或多种生物标记物或与其相关的一种或多种标记物的测定浓度与受试者的肾状态相关联。

[0069] 对于本文件来说,应用以下定义:

[0070] 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。

[0071] 如本文中所用,“肾功能衰弱”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。

[0072] 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。

[0073] 如本文中所用,术语“热休克70kDa蛋白1”指衍生自热休克70kDa蛋白1前体的生物样本中存在的一种或多种多肽(人前体Swiss-Prot P08107(SEQ ID NO:1))。

10 20 30 40 50 60
 MAKAAAIGID LGTTYSCVGV FQHGKVEIIA NDQGNRTTPS YVAFDTERL IGDAAKNQVA
 70 80 90 100 110 120
 LNPQNTVFDA KRLIGRKFGD FVVQSDMKHW PFQVINDGDK PKVQVSYKGE TKAFYPEEIS
 130 140 150 160 170 180
 SMVLTKMKEL AEAYLGYPVT NAVITVPAYF NDSQRQATKD AGVIAGLNLV RIINEPTAAA
 190 200 210 220 230 240
 IAYGLDRTGK GERNVLIFDL GGGTFDVSIL TIDDGIFEVK ATAGDTHLGG EDFDNRLVNH
 250 260 270 280 290 300
 FVEEFKPKHK KDISQNKRAV RRLRTACERA KRTLSSSTQA SLEIDSLFEG IDFYTSITRA
 310 320 330 340 350 360
 RFEELCSOLF RSTLEPVEKA LRDAKLDKAO IHDLVLVGGG TRIPKVQKLL QOFFNNGRDLN
 370 380 390 400 410 420
 KSINPDEAVA YGAAYQAAIL MGDKSENVQD LLLLDVAPLS LGLETAGGVM TALIKRNSTI
 430 440 450 460 470 480
 PTKQTQIFTT YSDNQPGVLI QVYEGERAMT KDNLLGRFE LSGIPPAPRG VPQIEVTFDI
 490 500 510 520 530 540
 DANGILNVTA TDKSTGKANK ITITNDKGR LSKKEIERMVQ EAERYKAEDV VQSERVSAKN
 550 560 570 580 590 600
 ALESYAFNMK SAVEDEGLKG KISEADKKKV LDKCQEVISW LDANTLAERD EFEHKRKELE
 610 620 630 640

[0074]

QVCNFIISGL YQGAGGPGFG GFGAQGFKGG SSGSFTIEEV D

[0075] 在热休克70kDa蛋白1中已确定了以下域:

[0076] 残基 长度 域ID

[0077] 1 1 起始子甲硫氨酸

[0078] 2-641 640 热休克70kDa蛋白1

[0079] 如本文中所用,术语“溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物”指包括衍生自溶基质蛋白酶-1前体的一种或多种多肽以及衍生自金属蛋白酶抑制剂2前体的一种或多种多肽的生物样本中存在的一种多肽络合物。

[0080] 如本文中所用,术语“72kDa IV型胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物”指包含衍生自72kDa IV型胶原酶前体的一种或多种多肽和衍生自金属蛋白酶抑制剂2前体的一种或多种多肽的生物样品中存在的一种多肽络合物。

[0081] 人溶基质蛋白酶-1前体具有以下序列(Swiss-Prot P08254(SEQ ID NO:2)):

10 20 30 40 50 60
MRSLEPTILLLL CVAVCSAYPL DGAARGEDTS MNLVQKYLEN YYDLKEDVKQ FVRRKDSGPV
70 80 90 100 110 120
VKKIREMQKF LGLEVTGELD SQTLEVMRKP RCGVEDVGHF RTFFGIFKWR KTHLTYRIVN
130 140 150 160 170 180
YTPDLPKDAV DSAVEKALKV WEEVTPLTFS RLYEGEADIM ISFAVREHGS FYFPDGGFNV
190 200 210 220 230 240
LAHAYAPGPG INGDAHFDOD EQWTKDITGT NLFLVAAHEI GHSLGLFHSA NTEALMYPLY
250 260 270 280 290 300
HSLTDLTRFR LSQDDINGIQ SLYGPPPDSP ETPLVPTEPV PPEPGIPANC DPALSFDAVS
310 320 330 340 350 360
TLRGEILIFK DRHFWRKSLK KLEPELHLIS SFWFSLPSGV DAAYEVTSKD LVFIFKGNQF
370 380 390 400 410 420
WAIRGNEVRA GYPRGIHTLG FPPTVRKIDA AISDKEKNKT YFFVEDKYWR FDEKRNSMEP
430 440 450 460 470
GFPKQIAEDF PGIDSKIDAV FEEFGFFYFF TGSSQLEFDP NAKKVTHTLK SNSWLNC

[0083] 在溶基质蛋白酶-1中已确定了以下域:

残基 长度 域 ID

1-17 17 信号序列

[0084]

18-99 82 前肽

100-477 378 溶基质蛋白酶-1

[0085] 人72kDa IV型胶原酶前体(Swiss-Prot P08253(SEQ ID NO:3))具有以下序列:

```

      10      20      30      40      50      60
MEALMARGAL TGFLRALCLL GCLLSHAAAA PSPIIKFPGD VAFKTDKELA VQYLNTFYGC

      70      80      90     100     110     120
PKESCNLFVL KDTLKKMQKF FGLPQTGDLQ QNTIETMRKF RCGNPDVANY NFFPRKPKWD

      130     140     150     160     170     180
KNQITYRIIG YTPDLDPETV DDAFARAFQV WSDVTPLRFS RIHDGEADIM INFGRWEHGD

      190     200     210     220     230     240
GYPFDEKDG LLAHAFAPGTG VGGDSHFDDQ ELWTLGEGQV VEVKYGNADG EYCKFPFLFN

      250     260     270     280     290     300
GKEYNSCTDT GRSDGFLWCS TTYNFEKDQK YGFCPHEALF TMGCNAEGQP CKFPFRFQGT

[0086]      310     320     330     340     350     360
SYDSCTTEGR TDGYRWCGTT EDYDRDKKYG FCPETAMSTV GCNSEGAPCV FFFTFLGNKY

      370     380     390     400     410     420
ESCTSAGRSD GKMWCATTAN YDDDRKWGFC PDQGYSLFLV AAHEFGHAMG LEHSQDPGAL

      430     440     450     460     470     480
MAPIYTYTKN FRLSQDDIKG IQELYGASPD IDLGTGPTPT LGPVTPEICK QDIVFDGIAQ

      490     500     510     520     530     540
IRGEIFFFKD RFINRTVTPT DKPMGPLLVA TFWPELPEKI DAVYEAPQEE KAVFFAGNEY

      550     560     570     580     590     600
WIYSASTLER GYPKPLTSLG LPFDVQRVDA AFNWSKNKKT YIFAGDKFWR YNEVKKKMDF

      610     620     630     640     650     660
GFPKLIADAW NAIFDNLDV VDLQGGGHSY FFKGAYYLKL ENQSLKSVKF GSIKSDWLGC

```

[0087] 在72kDa IV型胶原酶中已确定了以下域:

残基 长度 域 ID

1-29 29 信号肽

[0088]

30-109 90 激活肽

110-660 551 72 kDa IV 型胶原酶 (4-73)

[0089] 人金属蛋白酶抑制剂2前体(Swiss-Prot P16035(SEQ ID NO:4))具有以下序列:

```

      10      20      30      40      50      60
MGAAAARTLRL ALGLLLLATL LRPADACSCS PVHPQQAFCN ADVVIRAKAV SEKEVDSGND

      70      80      90     100     110     120
IYGNFIKRIQ YEIKQIKMEK GPENDIEFIY TAPSSAVCGV SLDVGGKKEY LIAGKAEGDG

[0090]      130     140     150     160     170     180
KMHITLCDFI VPWDTLSTTQ KKSLSNHRVQM GCECKITRCP MIPCYISSPD ECLWMDWVTE

      190     200     210     220
KNINGHQAKF FACIKRSDGS CAWYRGAAPP KQEFLDIEDP

```

[0091] 在金属蛋白酶抑制剂2中已确定了以下域:

[0092] 残基 长度 域ID

[0093] 1-26 26 信号肽

[0094] 27-220 194 金属蛋白酶抑制剂2

[0095] 如本文中所用,术语“胰岛素样生长因子1受体”指衍生自胰岛素样生长因子1受体前体的生物样本中存在的一种或多种多肽(Swiss-Prot P08069(SEQ ID NO:5)):

	10	20	30	40	50	60
	MKSGSGGGSP	TSLNGLLFLS	AALSLNFTSG	EICGPGIDIR	NDYQQLKRLE	NCTVIEGYLH
	70	80	90	100	110	120
	ILLISKAEDY	RSYRFFKLTV	ITEYLLLFRV	AGLES LGDLF	PNLTVIRGWK	LFYNYALVIF
	130	140	150	160	170	180
	EMTNLKDIGL	YNLNNITRGA	IRIEKNADLC	YLSTVDWSLI	LDAVSNNYIV	GNEKPKKCGD
[0096]	190	200	210	220	230	240
	LCPGTMEЕКP	MCEKTTINNE	YNYRCWTTNR	CQKMCPSTCG	KRACTENNEC	CHPECLGSCS
	250	260	270	280	290	300
	APDNDTACVA	CRHYYYAGVC	VPACPPNTYR	FEGWRCVDRD	FCANILSAES	SDSEGFVIHD
	310	320	330	340	350	360
	GEQMQECPSG	FIRNGSQSMY	CIPCEGPCPK	VCBEEKTKTK	IDSVTSAQML	QGCTIFKGNL

	370	380	390	400	410	420
	LINIRRGNNI	ASELENFMGL	IEVVTGYVKI	RHSHALVSLS	FLKNLRLILG	EEQLEGNYSF
	430	440	450	460	470	480
	YVLDSQNLQQ	LWDWDHENLT	IKAGKMYFAF	NPKLCVSEIY	RMEEVITGKKG	RQSKGDINTR
	490	500	510	520	530	540
	NNGERASCES	DVLHFTSTTT	SKNRILITWH	RYRPPDYRDL	ISFTVYYYKEA	PFKNVTEYDG
	550	560	570	580	590	600
	QDACGSNSWN	MVDVDLPPNK	DVEPGILLHG	LKPWTQYAVY	VKAVTLTMVE	NDHIRGAKSE
	610	620	630	640	650	660
	ILYIRTNASV	FSIFLDVLSA	SNSSSQLIVK	WNPPSLPNGN	LSYYIVRWQR	QPQDGYLYRH
	670	680	690	700	710	720
	NYCSKDRIP	RKYADGTIDI	EEVTENPKTE	VCGGERGPCC	ACPKTEAEKQ	AEKEEAERYK
	730	740	750	760	770	780
[0097]	VFENFLHNSI	FVPRPERKRR	DVMQVANTTM	SSRSRNTTAA	DTYNITDPBE	LETEYPPFES
	790	800	810	820	830	840
	RVDNKERTVI	SNLRPFTLYR	IDIHSCNHEA	EKLGCSASNF	VFARTMPAEG	ADDIFGPVTW
	850	860	870	880	890	900
	EPRFENSIFL	KWPEPENPFG	LILMYEIKYG	SQVEDQRECV	SRQEYRKYGG	AKLNRLNPGN
	910	920	930	940	950	960
	YTARIQATSL	SGNGSWTDPV	FFYVQAKTGY	ENFIHLIAL	PVAVLLIVGG	LVIMLYVFHR
	970	980	990	1000	1010	1020
	KRNNSRLGNG	VLYASVNPEY	FSAADVYPD	EWEVAREKIT	MSRELGGQSF	GMVYEGVAKG
	1030	1040	1050	1060	1070	1080
	VVKDEFETRY	AIKTVNEAAS	MRERIEFLNE	ASVMKEFNCH	HVVRLLGVVS	QQQPTLVIME
	1090	1100	1110	1120	1130	1140
	LMTRGDLKSY	LRSLRPFEMEN	NPVLAPPSLS	KMIQMAGEIA	DGMAYLNANK	FVHRDLAARN
	1150	1160	1170	1180	1190	1200
	CMVAEDFTVK	IGDFGMTRDI	YETDIYRKGG	KGLLPVRWMS	PESLKDGCVFT	TYSDVWSFGV


```

      1210      1220      1230      1240      1250      1260
VLWEIATLAE QPYQGLSNEQ VLRFVMEGGL LDKPDNCPDM LFELMRMCWQ YNFKMRPSEL
[0098]      1270      1280      1290      1300      1310      1320
EIISSIKEEM EPGFREVSFY YSEENKLPEF EELDLEPENM ESVPLOPSAS SSSLPLPDRH
      1330      1340      1350      1360
SGHKAENGPG FGVVLVLRASF DERQPIAHMN GGRKNERALP LPQSSTC

```

[0099] 最优选地,胰岛素样生长因子1受体测定检测胰岛素样生长因子1受体的一种或多种可溶形式。胰岛素样生长因子1受体是一种具有大胞外域的单次I型膜蛋白,其中大部分或全部是以通过删除全部或部分跨膜域的选择性剪切事件,或通过蛋白水解膜结合形式而产生的胰岛素样生长因子1受体的可溶形式存在。在免疫测定情况中,结合此胞外域内表位的一种或多种抗体可用于检测这些可溶形式。在胰岛素样生长因子1受体中已确定了以下域:

	残基	长度	域 ID
	1-30	30	信号序列
	31-736	706	胰岛素样生长因子 1 受体 α 链 (胞外)
[0100]	741-1367	627	胰岛素样生长因子 1 受体 β 链
	741-935	195	胞外
	936-959	24	跨膜
	960-1367	408	细胞质

[0101] 如本文中所用,术语“髓样分化初级应答蛋白MyD88”指衍生自髓样分化初级应答蛋白MyD88前体的生物样本中存在的一种或多种多肽(Swiss-Prot Q99836(SEQ ID NO: 6))。

	10	20	30	40	50	60
	MAAGGPGAGS	AAFVSSTSSL	PLAALNMRVR	RRLSLFLNVR	TQVAADWTAL	AEEMDFEYLE
	70	80	90	100	110	120
	IRQLETQADF	TGRLLDAWQG	RPGASVGRLL	ELLTKLGRDD	VLELGPSTIE	EDCQKYILKQ
[0102]	130	140	150	160	170	180
	QQEEAEKPLQ	VAAVDSSVPR	TAELAGITTL	DDPLGHMPER	FDAFICYCPS	DIQFVQEMIR
	190	200	210	220	230	240
	QLEQTNYRLK	LCVSDRDVLP	GTCVNSIASE	LIEKRCRMV	VVSDDYLOS	KECDFQTKFA
	250	260	270	280	290	
	LSLSPGAHQK	RLIPIKYKAM	KKEFPSILRF	ITVCDYTNPC	TKSWFWIRLA	KALSLP

[0103] 如本文中所用,术语“神经细胞黏附分子”指衍生自神经细胞黏附分子前体的生物样本中存在的一种或多种多肽(Swiss-Prot Q92823(SEQ ID NO:7))。

	10	20	30	40	50	60
	MQLKIMPKKK	RLSAGRVPLI	LFLCQMISAL	EVPLDPKLLI	DLVQPPTITQ	QSPKDYIIDP
	70	80	90	100	110	120
	BENIVIQCEA	KGKPPPSFSW	TRNGTHFDID	KDFLVIMKPG	TGTLIINIMS	EGKAETIEGV
	130	140	150	160	170	180
	YQCTARNERG	AAVSNNIVVR	PSRSPLWTKE	KLEFITLQSG	QSLVLPCEPP	IGLPPPIIFW
	190	200	210	220	230	240
	MDNSFQRLFQ	SERVSQGLNG	DLYFSNVLPE	DTREDYICYA	RFNHTQTIQQ	KQFISVKVIS
	250	260	270	280	290	300
[0104]	VDELNDTIAA	NLSOTEFYGA	KSERERPPTF	LTPEGNASNK	EELRGNVLSL	ECIAEGLPTP
	310	320	330	340	350	360
	IIYWAKEDGM	LPKNRTVYKN	FEKTLQIIHV	SEADSGNYQC	IAKNALGAIH	HTISVRVKAA
	370	380	390	400	410	420
	PYWIAPQNL	VLSPGEDGTL	ICRANGNPKP	RISWLTNGVP	IEIAPDDPSR	KIDGDTIIFS
	430	440	450	460	470	480
	NVQERSSAVY	QCNASNEYGY	LLANAFVNVL	AEPFRILTPA	NTLYQVIANR	PALLDCAFFG
	490	500	510	520	530	540
	SPLPTIEWFK	GAKGSALHED	IYVLHENGTL	EIPVAQKDST	GTYTICVARNK	LGMAKNEVHL

	550	560	570	580	590	600
	EIKDPTWIVK	QPEYAVVQRG	SMVSFECKVK	HDHTLSLTVL	WLKDNRELPS	DERFTVDKDH
	610	620	630	640	650	660
	LVVADVSDDD	SGTYTCVANT	TLDSVSASAV	LSVVAPTPTF	APVYDVPNFP	FDLELTDQLD
	670	680	690	700	710	720
	KSVQLSWTPG	DDNNSPITKF	IIIEYEDAMHK	PGLNHHQTEV	SGTQTTAQLK	LSPYVNYSFR
	730	740	750	760	770	780
	VMAVNSIGKS	LPSEASEQYL	TKASEPDKNF	TAVEGLGSEP	DNLVITWKPL	NGFESNGPGL
	790	800	810	820	830	840
	QYKYSWRQKD	GDDEWTSVVV	ANVSKYIVSG	TPTFVPYLIK	VQALNDMGFA	PEPAVVMGHS
	850	860	870	880	890	900
	GEDLPMVAPG	NVRVNVVNST	LAEVHWDPVP	LKSIRGHLQG	YRIIYWKTSQ	SSKRNRRIIE
	910	920	930	940	950	960
[0105]	KKILTFQGSK	THGMLPGLEP	FSHYTLNVRV	VNGKGEFAS	PDRVNTPEG	VPSAPSSLKI
	970	980	990	1000	1010	1020
	VNPTLDSLTL	ENDPPSHPNG	ILTEYTLKYQ	PINSTHELGP	LYDLKIPANK	TRWTLKLNLF
	1030	1040	1050	1060	1070	1080
	STRYKFYFYA	QTSAGSGSQI	TREAVTTVDE	AGILPPDVGA	GKVQAVNTRI	SNLTAAAET
	1090	1100	1110	1120	1130	1140
	YANISWEYEG	PEHVNIFYEY	GVAGSKEENR	KEIVNGSRSF	FGLKGLMPGT	AYKVRVGAVG
	1150	1160	1170	1180	1190	1200
	DSGFVSSSDV	FETGPAMASR	QVDIATQGW	IGLMCAVALL	ILILLIVCFI	RNRKGKYPV
	1210	1220	1230	1240	1250	1260
	KEKEDAHADP	EIQPMKEDDG	TFGEYSDAED	HKPLKKGSR	PSDRTVKKED	SDDSLVDYGE
	1270	1280	1290	1300		
	GVNGQFNEDG	SFIGQYSGKK	EKEPAEGNES	SEAPSPVNAM	NSFV	

[0106] 最优选地,神经细胞黏附分子测定检测神经细胞黏附分子的一种或多种可溶形式。神经细胞黏附分子前体编码一种具有大胞外域的单次I型膜蛋白,其中大部分或全部是通过删除全部或部分跨膜域的选择性剪切事件,或通过蛋白水解膜结合形式而产生的神经细胞黏附分子的可溶形式存在。在免疫测定情况中,结合此胞外域内表位的一种或多种抗体可用于检测这些可溶形式。在神经细胞黏附分子中已确定了以下域:

残基	长度	域 ID
1-24	24	信号序列
25-1304	1280	神经细胞黏附分子
[0107]		
25-1167	1143	胞外
1168-1190	23	跨膜
1191-1304	114	细胞质

[0108] 如本文中所用,术语“肿瘤坏死因子配体超家族成员10”指衍生自肿瘤坏死因子配体超家族成员10前体的生物样本中存在的一种或多种多肽(Swiss-Prot P50591(SEQ ID NO:8))

[0109]

```

      10      20      30      40      50      60
MAMNEVQGGP SLGQTCVLIV IFTVLLQSLC VAVTYVYFTN ELKQMQDKYS KSGIACFLKE

      70      80      90     100     110     120
DDSYWDPNDE ESMNSPCWQV KWQLRQLVRK MILRTSEETI STVQEKQONI SPLVRERGPQ

      130     140     150     160     170     180
RYAAHITGTR GRSNTLSSPN SKNEKALGRK INSWESSRSG HSFLSNLHLR NGELVIHEKG

      190     200     210     220     230     240
FYIYSQTYF RFQEEIKENT KNDKQMVQYI YKYTSYDPDI LLMKSARNSC WSKDAEYGLY

      250     260     270     280
SIYQGGIFEL KENDRIFVSV TNEHLIDMDH EASFFGAFLV G

```

[0110] 此蛋白也称为TRAIL和APO2L。最优选地,肿瘤坏死因子配体超家族成员10前体测定检测肿瘤坏死因子配体超家族成员10前体的一种或多种可溶形式。肿瘤坏死因子配体超家族成员10前体编码一种具有大胞外域的单次Ⅱ型膜蛋白,其中大部分或全部是以通过删除全部或部分跨膜域的选择性剪切事件,或通过蛋白水解膜结合形式而产生的肿瘤坏死因子配体超家族成员10前体的可溶形式存在。在免疫测定情况中,结合此胞外域内表位的一种或多种抗体可用于检测这些可溶形式。在肿瘤坏死因子配体超家族成员10前体中已确定了以下域:

	残基	长度	域 ID			
	1-281	281	肿瘤坏死因子配体超家族成员 10			
[0111]	1-17	17	胞质域			
	18-38	21	II 型膜蛋白的信号锚			
	39-281	243	胞外域			
[0112]	如本文中所用,术语“α-1-抗胰蛋白酶:中性粒细胞弹性蛋白酶络合物”指包含衍生自α-1-抗胰蛋白酶前体的一种或多种多肽和衍生自中性粒细胞弹性蛋白酶前体的一种或多种多肽的生物样本中存在的一种多肽络合物。					
[0113]	人α-1-抗胰蛋白酶前体具有以下序列(Swiss-Prot P01009(SEQ ID NO:9)):					
	10	20	30	40	50	60
	MPSSVSWGIL	LLAGLCCLVP	VSLAEDPQGD	AAQKTDYSHH	DQDHPTFNKI	TPNLAEFAFS
	70	80	90	100	110	120
	LYRQLAHQSN	STNIFFSPVS	IATAFAMLSL	GTKADTHDEI	LEGLNPNLTE	IPEAQIHEGF
	130	140	150	160	170	180
	QELLRLTLNQP	DSQLQLTTGN	GLFLSEGLKL	VDKFLEDVKK	LYHSEAF TVN	FGOTEEAKKQ
	190	200	210	220	230	240
[0114]	INDYVENGTQ	GKIVDLVKEL	DRDTVFALVN	YIFFKKGKWER	PFEVRDTEEE	DFHVDQVTTV
	250	260	270	280	290	300
	KVPMMKRLGM	FNIGHCKKLS	SWVLLMKYLG	NATAIFFLPD	EGKLQHLNE	LTHDIITKFL
	310	320	330	340	350	360
	ENEDRRSASL	NLPKLSITGT	YDLKSVLGQL	GITKVFSNGA	DLSGVTEEAP	LKLSKAVHKA
	370	380	390	400	410	
	VLTIDEKSTE	AAGAMFLEAI	PMSIPPEVKF	NKPFVFLMIE	QNTKSPLFMG	KVVNPTQK
[0115]	在α-1-抗胰蛋白酶中已确定了以下域:					
[0116]	残基	长度	域ID			
[0117]	1-24	24	信号序列			
[0118]	25-418	394	α-1-抗胰蛋白酶			
[0119]	人中性粒细胞弹性蛋白酶前体(Swiss-Prot P08246(SEQ ID NO:10))具有以下序列:					

	10	20	30	40	50	60
	MTLGRRLACL	FLACVLPALL	LGGTALASEI	VGGRRARPHA	WPFMVSLQLR	GGHFCCGATLI
	70	80	90	100	110	120
	AFNFMVMSAAH	CVANVNVRAV	RVVLGAHNLS	PREPTRQVFA	VQRIFENGYD	PVNLLNDIVI
	130	140	150	160	170	180
[0120]	LQLNGSATIN	ANVQVAQLPA	QGRRLGNGVQ	CLAMGWLLC	RNEGIAVLQ	ELNVTVVTSL
	190	200	210	220	230	240
	CRRSNVCTLV	BGRQAGVCFG	DSGSPLVCNG	LIHGIASFVR	GGCASGLYFD	AFAPVAQFVN
	250	260				
	WIDSLIQRSE	DNFCPHPROP	DPASRTH			

[0121] 中性粒细胞弹性蛋白酶中已确定了以下域:

残基	长度	域 ID
----	----	------

1-27	315	信号序列
------	-----	------

[0122]

28-29	2	前肽
-------	---	----

30-267	238	中性粒细胞弹性蛋白酶
--------	-----	------------

[0123] 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。

[0124] 关于这点,技术人员应了解自免疫测定获得的信号是一种或多种抗体与靶标生物分子(即分析物)与含有抗体结合的必要表位的多肽之间形成复合物的直接结果。虽然所述测定可检测全长生物标记物并且测定结果表示为所关注生物标记物的浓度,但测定信号实际上是样本中存在的所有“免疫反应性”多肽的结果。生物标记物的表达也可通过以不同于生物测定的方法确定,包括蛋白测定(例如,斑点杂交、蛋白印记、色谱法、质谱等)和核酸测定(mRNA定量)。此列举并不意味限制。

[0125] 如本文中所用的术语“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。如本文中所用的术语“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。

[0126] 如本文中所用的术语“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”,本文中所用的“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。

[0127] 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。

[0128] 如本文中所用的术语“体液样本”指出于诊断、预后、分类或评价所关注的受试者(如患者或移植捐赠者)的目的而获得的体液样本。在某些实施方案中,可出于确定进行中的病症的结果或治疗方案对病症的影响的目的而获得这种样本。优选的体液样本包括血液、血清、血浆、脑脊液、尿液、唾液、痰和胸腔积液。此外,本领域技术人员将意识到,某些体液样本在分馏或纯化步骤后(例如,将全血分离成血清或血浆组分)更易于分析。

[0129] 如本文中所用术语“诊断”指技术人员可估计和/或确定患者是否罹患给定疾病或病症的机率(“可能性”)的方法。在本发明的情况下,“诊断”包括使用对本发明的肾损伤标记物的测定的结果,最优选为免疫测定的结果,任选连同其它临床特征一起,以实现获得并测定了样本的受试者的急性肾损伤或ARF的诊断(即,是否出现)。诊断得以“确定”并不意味着诊断是100%准确的。许多生物标记物可指示多种病症。熟练的临床医生不使用信息缺乏的生物标记物结果,而是将测试结果与其它临床标识物一起使用来得出诊断。因此,在预定诊断阈值一侧上的测定生物标记物水平相对于在预定诊断阈值另一侧上的测定水平表示受试者出现疾病的可能性更大。

[0130] 类似地,预后危险表示出现给定过程或结果的概率(“可能性”)。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”。

[0131] 标记物测定

[0132] 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的结合所形成的复合物的存在或数量的信号。然后将信号与样本中生物标记物的存在或数量相关联。检测和分析生物标记物的多种方法和装置是技术人员熟知的。参见例如美国专利6,143,576、6,113,855、6,019,944、5,985,579、5,947,124、5,939,272、5,922,615、5,885,527、5,851,776、5,824,799、5,679,526、5,525,524与5,480,792,和The Immunoassay Handbook, David Wild, 编著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。

[0133] 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BeckmanACCESS®、AbbottAXSYM®、RocheELECSYS®、Dade BehringSTRATUS®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。

[0134] 可将抗体或其它多肽固定在多种固体载体上以用于测定。可用于固定特异性结合成员的固相包括在固相结合测定中开发和/或用作固相的那些。合适固相的实例包括膜过滤器、基于纤维素的纸、珠(包括聚合、乳胶和顺磁性颗粒)、玻璃、硅片、微粒、纳米粒子、TentaGel、AgroGel、PEGA凝胶、SPOCC凝胶和多孔板。可以通过将抗体或多种抗体以阵列的形式涂覆在固体载体上制备测定条。然后将该测定条浸入测试样本中,然后通过洗涤和检测步骤快速处理,以产生可测量的信号,如染色斑点。抗体或其它多肽可通过直接配合至测定装置表面或通过间接结合而结合至测定装置的特定区域。在后一种情况的一个实施例中,可将抗体或其它多肽固定在颗粒或其它固体载体上,并且该固体载体固定至装置表面。

[0135] 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。

[0136] 制备固相和可检测的标记物配合物通常包括使用化学交联剂。交联试剂含有至少两个反应性基团,且通常分为同官能交联剂(含相同的反应性基团)和异官能交联剂(含不相同的反应性基团)。通过胺、巯基偶合或非特异性反应的同双官能交联剂可购自多个商业来源。马来酰亚胺、烷基和芳基卤化物、 α -卤代酰基和吡啶基二硫化物是硫醇反应性基团。马来酰亚胺、烷基和芳基卤化物和 α -卤代酰基与巯基反应形成硫醚键,而吡啶基二硫化物与巯基反应产生混合二硫化物。吡啶基二硫化物产物是可裂解的。亚氨酸酯也非常适用于蛋白质-蛋白质交联。多种异双官能交联剂(各结合了用于成功配合的不同属性)是市售的。

[0137] 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。

[0138] 抗体

[0139] 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.Methods175:267-273;Yarmush(1992)J.Biochem.Biophys.Methods25:

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,Nature341:544-546(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。

[0140] 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} 。

[0141] 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. Immunoassay12:425-43,1991;Nelson和Griswold,Comput. Methods Programs Biomed.27:65-8,1988。

[0142] 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。

[0143] 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. USA87,6378-82,1990;Devlin等,Science249,404-6,1990,Scott和Smith,Science249,386-88,1990;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。

[0144] 然后可以对由这些方法产生的抗体进行选择,方式是首先通过与所关注的纯化多肽的亲和力和特异性进行筛选,如有需要,将结果与抗体同期期望排除结合的多肽的亲和力和特异性相比较。筛选步骤可涉及将纯化的多肽固定在微量滴定板的单独孔中。然后将含潜在抗体或抗体组的溶液置入各自的微量滴定孔中并温育约30分钟至2小时。然后清洗微

量滴定孔并将标记的二级抗体(例如,如果培养的抗体是小鼠抗体,则为与碱性磷酸酶配合的抗小鼠抗体)添加至孔中并温育约30分钟,然后清洗。将底物加入孔中,在对固定多肽的抗体存在之处出现颜色反应。

[0145] 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。

[0146] 虽然本发明详细阐述以抗体为主的结合测定,但在本技术中熟知测定中作为结合物种的抗体替代物。此等包括特定标靶的受体、适体,等。适体是结合特定标靶分子的寡核酸或肽分子。适体通常是通过从大型随机序列池中选择产生,但也存在天然适体。含有修饰性核苷酸的高亲和性适体赋予配体改良的特征,例如改良的活体内稳定性或改良的递送特性。修饰实例包含核糖和/或磷酸和/或碱位置的化学取代,并可包含氨基酸侧链官能化。

[0147] 测定关联

[0148] 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。

[0149] 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。

[0150] 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。

[0151] 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。

[0152] 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。

[0153] 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。

[0154] 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。

[0155] 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。

[0156] 别的临床标志物可与本发明的肾损伤标记物测定结果相组合。这些包括与肾状态相关的其它生物标记物。实例包括以下(列举的是常见生物标记物名称,接着是该生物标记物或其母体的Swiss-Prot登录号):肌动蛋白(P68133);腺苷脱氨酶结合蛋白(DPP4, P27487); α -1-酸糖蛋白1(P02763); α -1-微球蛋白(P02760);白蛋白(P02768);血管紧张素原酶(肾素, P00797);膜联蛋白A2(P07355); β -葡萄糖醛酸酶(P08236);B-2-微球蛋白(P61679); β -半乳糖苷酶(P16278);BMP-7(P18075);脑利钠肽(proBNP、BNP-32、NTproBNP; P16860);钙结合蛋白 β (S100- β , P04271);碳酸酐酶(Q16790);酪蛋白激酶2(P68400);铜蓝蛋白(P00450);簇蛋白(P10909);补体C3(P01024);富含半胱氨酸的蛋白(CYR61, 000622);细胞色素C(P99999);表皮生长因子(EGF, P01133);内皮素-1(P05305);核外体胎球蛋白-A(P02765);脂肪酸结合蛋白,心脏(FABP3, P05413);脂肪酸结合蛋白,肝脏(P07148);铁蛋白(轻链, P02793;重链P02794);果糖-1,6-二磷酸酶(P09467);GRO- α (CXCL1, P09341);生长激素(P01241);肝细胞生长因子(P14210);胰岛素样生长因子I(P01343);免疫球蛋白G;免疫球蛋白轻链(Kappa和Lambda);干扰素 γ (P01308);溶菌酶(P61626);白介素-1 α (P01583);白介素-2(P60568);白介素-4(P60568);白介素-9(P15248);白介素-12p40(P29460);白介素-13(P35225);白介素-16(Q14005);L1细胞粘附分子(P32004);乳酸脱氢酶(P00338);亮

氨酸氨基肽酶(P28838);安眠蛋白A- α 亚单元(Q16819);安眠蛋白A- β 亚单元(Q16820);中期因子(P21741);MIP2- α (CXCL2,P19875);MMP-2(P08253);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);精脞/精胺N1-乙酰转移酶(P21673);TGF- β 1(P01137);转铁蛋白(P02787);三叶因子3(TFF3,Q07654);Toll样蛋白4(000206);总蛋白;肾小管间质肾炎抗原(Q9UJW2);尿调蛋白(Tamm-Horsfall蛋白,P07911)。

[0157] 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);F1F0 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级-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:甘氨酸脞基转移酶(P50440);瘦素(P41159);载脂蛋白2(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);纤溶酶原激活剂抑制剂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。

[0158] 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&Treatment2008,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。

[0159] 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。

[0160] 急性肾衰竭的诊断

[0161] 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/最小值:

[0162] $GFR = (\text{尿浓度} \times \text{尿流量}) / \text{血浆浓度}$

[0163] 通过GFR对体表面积的标准,可假设每1.73m²大约75-100ml/最小值的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。

[0164] 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。

[0165] 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(C_{Cr})。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} × V)除以其血浆浓度。这在数学上通常表示为:

$$[0166] \quad C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times V}{P_{Cr}}$$

[0167] 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:

$$[0168] \quad C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times 24\text{-小时体积}}{P_{Cr} \times 24 \times 60 \text{分钟}}$$

[0169] 为比较身材不同的人之间的结果,C_{Cr}通常进行体表面积(BSA)校正,并相比于平均身材的人表示成ml/最小值/1.73m²。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C_{Cr}按其实际的BSA进行校正:

$$[0170] \quad C_{Cr\text{-校正}} = \frac{C_{Cr} \times 1.73}{BSA}$$

[0171] 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。

[0172] 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小时的排尿量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)。

[0173] 选择治疗方案

[0174] 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。

[0175] 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。

[0176] 实施例1: 造影剂诱发肾病的样本收集

[0177] 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:

[0178] 纳入标准

[0179] 18岁或以上的男性和女性;

[0180] 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);

[0181] 预期在造影剂施用后住院至少48小时。

[0182] 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。

[0183] 排除标准

[0184] 接受肾移植者;

[0185] 在造影程序前肾功能急性恶化;

[0186] 已接受透析(急性或慢性)或在招募时急需透析;

[0187] 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;

[0188] 在先前30天内参与了实验疗法的介入性临床研究;

[0189] 已知感染人类免疫缺陷病毒(HIV)或肝炎病毒。

[0190] 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。

[0191] 在临第一次施用造影剂前(任何前置程序水合后)和最后一次施用造影剂后的4

(± 0.5)、8(± 1)、24(± 2)和48(± 2)及72(± 2)小时评估血清肌酐(理想地,在获得研究样本的同时)。此外,就其它的血清和尿肌酐测量、对透析的需求、住院状态和不利的临床结果(包括死亡)的情况来评价每个患者通过第30天的状态。

[0192] 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GFR $40\text{--}60\text{mL/最小值/}1.73\text{m}^2$ =2个点,20-40mL/最小值/1.73m²=4个点, $<20\text{mL/最小值/}1.73\text{m}^2$ =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=CIN危险-7.5%,透析危险-0.04%;总共6-10个点=CIN危险-14%,透析危险-0.12%;总共11-16个点=CIN危险-26.1%,透析危险-1.09%;总共 >16 个点=CIN危险-57.3%,透析危险-12.8%。

[0193] 实施例2:心脏手术的样本收集

[0194] 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:

[0195] 纳入标准

[0196] 18岁或以上的男性和女性;

[0197] 经受心血管手术;

[0198] 肾替代危险分数的Toronto/Ottawa预测危险指数是至少2(Wijeyesundera等, JAMA297:1801-9,2007);和

[0199] 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。

[0200] 排除标准

[0201] 已知怀孕;

[0202] 先前肾移植;

[0203] 招募前肾功能急性恶化(例如,任何类别的RIFLE标准);

[0204] 已接受透析(急性或慢性)或招募时急需透析;

[0205] 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;

[0206] 已知感染人类免疫缺陷病毒(HIV)或肝炎病毒。

[0207] 在第一次切割前3小时内(且在任何前置程序水合后),收集每个患者的EDTA抗凝血样(10mL)、全血(3mL)和尿样(35mL)。然后在该程序后的3(± 0.5)、6(± 0.5)、12(± 1)、24(± 2)和48(± 2)小时收集血样和尿样,若患者仍住院,则然后在第3到7天每天收集。通过直接静脉穿刺或通过其它可利用的静脉通路(如现有的股鞘、中央静脉管、

[0208] 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。

[0209] 实施例3:急性患病患者的样本收集

[0210] 此项研究的目的是收集急性患病患者的样本。将招募大约1900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:

- [0211] 纳入标准
- [0212] 18岁或以上的男性和女性；
- [0213] 研究群体1:具有以下至少一种的大约300名患者：
- [0214] 休克(SBP<90mmHg和/或需血管加压支持以维持MAP>60mmHg和/或文献记载的SBP下降至少40mmHg)；和
- [0215] 败血病；
- [0216] 研究群体2:具有以下至少一种的大约300名患者：
- [0217] 在招募的24小时内,按计算机化医嘱录入(CPOE)服用IV抗生素；
- [0218] 在招募的24小时内接触造影剂；
- [0219] 腹内压增加,伴急性失偿性心力衰竭；和
- [0220] 严重创伤是ICU住院的主要原因且可能在招募后入住ICU48小时；
- [0221] 研究群体3:大约300名患者预期住院期间配备急性护理设备(ICU或ED),具有已知的急性肾损伤的危险因素(例如,败血症、低血压/休克(休克=收缩BP<90mmHg和/或需血管加压支持以维持MAP>60mmHg和/或文献记载的SBP下降>40mmHg)、大创伤、出血或大手术)；和/或预期招募后入住到ICU至少24小时。
- [0222] 研究群体4:大约1000名21岁或更大岁数的患者,在24小时内配备ICU,预期在招募48小时后留置尿管,并且在招募前的24小时内出现以下至少一种紧急症状：
- [0223] (i)呼吸SOFA分数 ≥ 2 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$), (ii)心血管SOFA分数 ≥ 1 (MAP<70mmHg和/或任何所需血管加压)。
- [0224] 排除标准
- [0225] 已知怀孕；
- [0226] 入收容院的个体；
- [0227] 先前肾移植；
- [0228] 招募前已知肾功能急性恶化(例如,任何类别的RIFLE标准)；
- [0229] 招募前5天内接受透析(急性或慢性)或招募时急需透析；
- [0230] 已知感染人类免疫缺陷病毒(HIV)或肝炎病毒；
- [0231] 符合以下任一项：
- [0232] (i)活动性出血,预期一天需>4单位PRBC；
- [0233] (ii)血红蛋白<7g/dL；
- [0234] (iii)任何其他症状,这些症状在医生看来可禁忌抽取系列血样用于临床研究；
- [0235] 仅满足上述的SBP<90mmHg纳入标准,按主治医师或首席研究者的意见不具有休克。
- [0236] 得到同意后书后,收集每个患者的EDTA抗凝血样(10mL)和尿样(25–50mL)。然后在施用造影剂(如适用)后4(± 0.5)和8(± 1)小时；在招募后12(± 1)、24(± 2)、36(± 2)、48(± 2)、60(± 2)、72(± 2)、和84(± 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。

[0237] 实施例4:免疫测定形式

[0238] 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。

[0239] 在以下数据表中报道的浓度单位如下:热休克70kDa蛋白1-pg/mL、 α -1-抗胰蛋白酶中性粒细胞弹性蛋白酶络合物-pg/mL、溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物-pg/mL、胰岛素样生长因子1受体-ng/mL、髓样分化初级应答蛋白MyD88-ng/mL、神经细胞黏附分子-ng/mL、以及肿瘤坏死因子配体超家族成员10-pg/mL。在属于文中所述膜蛋白的那些肾损伤标记物中,这些实施例中使用的测定检测其可溶形式。

[0240] 实施例5:表面上健康的捐赠者和慢性疾病患者的样本

[0241] 不患有已知的慢性或急性疾病的捐赠者(“表面上健康的捐赠者”)的人尿样购自两个供应商(Golden West Biologicals, Inc., 27625 Commerce Center Dr., Temecula, CA 92590 和 Virginia Medical Research, Inc., 915 First Colonial Rd., Virginia Beach, VA 23454)。在低于-20°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。

[0242] 患有多种慢性疾病的捐赠者(“慢性疾病患者”)的人尿样购自 Virginia Medical Research, Inc., 915 First Colonial Rd., Virginia Beach, VA 23454, 慢性疾病包括充血性心力衰竭、冠状动脉疾病、慢性肾病、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病和高血压。在低于-20°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。

[0243] 实施例6:肾损伤标记物用于评价患者肾状态的用途

[0244] 以下研究招募重症监护病房(ICU)患者。每个患者根据招募7天内达到按RIFLE标准确定的最大阶段而分为无损伤(0)、有损伤危险(R)、损伤(I)和衰竭(F)。在以下时刻对每个患者收集EDTA抗凝血样(10mL)和尿样(25-30mL):招募时,在施用造影剂(如适用)后4($\pm$ 0.5)和8($\pm$ 1)小时,在招募后12($\pm$ 1)、24($\pm$ 2)和48($\pm$ 2)小时,以及此后在患者住院期间,每天进行收集,收集到第7天至第14天。利用市售分析试剂,通过标准免疫测定法分别测量所收集尿样和血样中血浆成分的标记物。

[0245] 对两队列进行界定以代表“患病”及“正常”群。虽然使用这些术语是为了方便,但“患病”及“正常”仅表示用于比较的两队列(即RIFLE0对RIFLE R、I和F;RIFLE0对RIFLE R;RIFLE0和R对RIFLE I和F;等)。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,两队列使用0对R、I、F的“前24小时”意指达到阶段R(或I,如果无样本处于R,或F,如果无样本处于R或I)前24小时(+/-12小时)。

[0246] 产生每种所测定的生物标记物的接收器操作特征(ROC)曲线,并确定每个ROC曲线

下的面积(AUC)。队列2中的患者还根据定为队列2的原因而分开,如根据血清肌酐测量值(sCr)、根据排尿量(UO)或根据血清肌酐测量值或排尿量。采用上述相同实例(0对R、I、F),对于仅根据血清肌酐测量值定为阶段R、I或F的那些患者,阶段0队列可包括根据排尿量定为阶段R、I或F的患者;对于仅根据排尿量定为阶段R、I或F的那些患者,阶段0队列可包括根据血清肌酐测量值定为阶段R、I或F的患者;对于根据血清肌酐测量值或排尿量定为阶段R、I或F的那些患者,阶段0队列仅含有血清肌酐测量值和排尿量为阶段0的患者。此外,在对于根据血清肌酐测量值或排尿量判定的患者的数据中,采用产生最严重RIFLE阶段的判定方法。

[0247] 利用ROC分析来确定区别队列1与队列2的能力。SE是AUC的标准误差,n是样本或个体患者的数量(示出为“pts”)。标准误差计算如Hanley, J.A., 和McNeil, B.J., The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic(ROC) curve中所述。Radiology(1982)143:29-36;p值计算是采用双尾Z测试。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。

[0248] 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。

[0249] 表1:自队列1(进展未超越RIFLE阶段0的患者)收集的尿样与队列2在达到阶段R、I或F前的0、24小时及48小时自受试者收集的尿样中的标记物浓度的比较。

[0250] 溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物

	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
[0251]	中值	0.487	0.237	0.487	0.487	0.487	0.362
	平均值	328	5.13	328	22.4	328	0.362
	标准偏差	1910	21.0	1910	65.2	1910	0.176
	p(t-检验)		0.47		0.49		0.81
	最小值	0.237	0.237	0.237	0.237	0.237	0.237
	最大值	13900	91.7	13900	267	13900	0.487
	n(样本)	53	19	53	19	53	2
	n(患者)	42	19	42	19	42	2

[0252]	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

[0253]	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
[0253]	中值	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487
	平均值	193	0.387	193	111	193	0.487
	标准偏差	1440	0.137	1440	235	1440	0
	p(t-检验)		0.77		0.90		0.85
	最小值	0.237	0.237	0.237	0.237	0.237	0.487
	最大值	13900	0.487	13900	530	13900	0.487
	n(样本)	93	5	93	5	93	2
	n(患者)	73	5	73	5	73	2

[0254]

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	0.487	0.237	0.487	0.487	0.487	0.487
平均值	348	6.40	348	117	348	0.425
标准偏差	2070	23.6	2070	431	2070	0.125
p(t-检验)		0.53		0.62		0.74
最小值	0.237	0.237	0.237	0.237	0.237	0.237
最大值	13900	91.7	13900	1930	13900	0.487
n (样本)	45	15	45	20	45	4
n (患者)	35	15	35	20	35	4

[0255]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.32	0.47	0.39	0.44	0.57	0.58	0.35	0.63	0.54
SE	0.075	0.14	0.087	0.078	0.14	0.079	0.22	0.21	0.15
p	0.015	0.80	0.20	0.46	0.60	0.33	0.50	0.55	0.82
n队列 1	53	93	45	53	93	45	53	93	45
n队列 2	19	5	15	19	5	20	2	2	4
截止值 1	0	0	0	0	0	0.237	0	0.237	0.237
敏感性 1	100%	100%	100%	100%	100%	70%	100%	100%	75%
特异性 1	0%	0%	0%	0%	0%	49%	0%	44%	49%
截止值 2	0	0	0	0	0	0	0	0.237	0
敏感性 2	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
特异性 2	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	44%	0%
截止值 3	0	0	0	0	0	0	0	0.237	0
敏感性 3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
特异性 3	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	44%	0%
截止值 4	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487
敏感性 4	5%	0%	7%	21%	40%	25%	0%	0%	0%
特异性 4	77%	82%	78%	77%	82%	78%	77%	82%	78%
截止值 5	85.2	0.487	3.84	85.2	0.487	3.84	85.2	0.487	3.84
敏感性 5	5%	0%	7%	11%	40%	25%	0%	0%	0%
特异性 5	81%	82%	80%	81%	82%	80%	81%	82%	80%
截止值 6	201	154	201	201	154	201	201	154	201
敏感性 6	0%	0%	0%	5%	20%	10%	0%	0%	0%
特异性 6	91%	90%	93%	91%	90%	93%	91%	90%	93%
OR 四分位数 2	1.0	>3.6	5.1	0.70	0.96	>27	>0	>2.1	0
p值	1.0	<0.29	0.17	0.67	0.98	<0.0044	<na	<0.56	na
OR 四分位数2的95% CI	0.058	>0.35	0.50	0.13	0.057	>2.8	>na	>0.18	na
	17	na	52	3.7	16	na	na	na	na
OR 四分位数 3	34	>1.0	12	1.3	1.0	>7.3	>1.1	>0	3.7
p值	0.0021	<0.98	0.030	0.70	1.0	<0.088	<0.96	<na	0.29
OR 四分位数3的95% CI	3.6	>0.062	1.3	0.30	0.059	>0.74	>0.061	>na	0.32

[0256]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
95% CI	320	na	120	6.1	17	na	na	na	42
OR 四分位数 4	6.5	>1.1	3.5	2.2	2.0	>6.7	>1.2	>0	0
p值	0.10	<0.95	0.30	0.28	0.58	<0.10	<0.92	<na	na
OR 四分位数4的95% CI	0.68	>0.064	0.32	0.52	0.17	>0.69	>0.066	>na	na
	63	na	38	9.6	24	na	na	na	na

[0257] 热休克70kDa蛋白1

[0258]

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	277	424	277	499	277	225
平均值	558	408	558	702	558	700
标准偏差	1110	392	1110	906	1110	897
p(t-检验)		0.58		0.62		0.83
最小值	0.297	0.335	0.297	0.335	0.297	140
最大值	7800	1680	7800	3860	7800	1730
n (样本)	51	18	51	18	51	3
n (患者)	41	18	41	18	41	3

[0259]

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	286	459	286	982	286	774
平均值	535	863	535	861	535	774
标准偏差	943	767	943	592	943	776
p(t-检验)		0.45		0.45		0.72
最小值	0.297	217	0.297	0.335	0.297	225
最大值	7800	1710	7800	1600	7800	1320
n (样本)	90	5	90	5	90	2
n (患者)	71	5	71	5	71	2

[0260]

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	224	424	224	435	224	1680
平均值	553	339	553	1260	553	1170
标准偏差	1190	258	1190	2690	1190	801
p(t-检验)		0.51		0.15		0.27
最小值	0.297	0.335	0.297	0.335	0.297	140
最大值	7800	812	7800	11800	7800	1820
n (样本)	45	14	45	19	45	5
n (患者)	35	14	35	19	35	5

[0261]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.52	0.68	0.53	0.57	0.70	0.64	0.57	0.69	0.78
SE	0.080	0.14	0.090	0.080	0.13	0.079	0.18	0.21	0.13
p	0.85	0.17	0.77	0.37	0.13	0.079	0.70	0.36	0.025
n队列 1	51	90	45	51	90	45	51	90	45

[0262]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
n队列 2	18	5	14	18	5	19	3	2	5
截止值 1	210	245	99.4	151	627	180	117	224	401
敏感性 1	72%	80%	71%	72%	80%	74%	100%	100%	80%
特异性 1	39%	47%	36%	29%	73%	44%	29%	43%	67%
截止值 2	60.6	245	47.5	117	627	135	117	224	401
敏感性 2	83%	80%	86%	83%	80%	84%	100%	100%	80%
特异性 2	20%	47%	24%	29%	73%	38%	29%	43%	67%
截止值 3	20.7	210	23.5	0.297	0.297	99.4	117	224	135
敏感性 3	94%	100%	93%	100%	100%	95%	100%	100%	100%
特异性 3	10%	41%	16%	2%	1%	36%	29%	43%	38%
截止值 4	574	545	512	574	545	512	574	545	512
敏感性 4	17%	40%	21%	44%	80%	42%	33%	50%	60%
特异性 4	71%	70%	71%	71%	70%	71%	71%	70%	71%
截止值 5	755	763	664	755	763	664	755	763	664
敏感性 5	11%	40%	14%	33%	60%	32%	33%	50%	60%
特异性 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
截止值 6	1020	1020	1320	1020	1020	1320	1020	1020	1320
敏感性 6	6%	40%	0%	17%	40%	16%	33%	50%	60%
特异性 6	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%	90%	91%
OR 四分位数 2	1.0	>2.1	0.56	1.9	0	6.8	>2.2	>1.0	>1.0
p值	1.0	<0.56	0.57	0.42	na	0.099	<0.55	<0.98	<1.0
OR 四分位数2的	0.20	>0.18	0.079	0.38	na	0.69	>0.17	>0.062	>0.056
95% CI	4.9	na	4.0	9.9	na	67	na	na	na
OR 四分位数 3	2.3	>1.0	3.2	1.4	0.96	12	>0	>0	>1.1
p值	0.28	<1.0	0.16	0.67	0.98	0.033	<na	<na	<0.95
OR 四分位数3的	0.52	>0.059	0.63	0.27	0.056	1.2	>na	>na	>0.061
95% CI	10.0	na	16	7.7	16	110	na	na	na
OR 四分位数 4	0.65	>2.1	0.56	2.3	3.1	9.0	>1.0	>1.0	>3.6
p值	0.61	<0.56	0.57	0.30	0.34	0.057	<1.0	<0.98	<0.30
OR 四分位数4的	0.12	>0.18	0.079	0.48	0.30	0.94	>0.056	>0.062	>0.32
95% CI	3.5	na	4.0	11	33	87	na	na	na

[0263]

胰岛素样生长因子1受体

[0264]

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	0.0103	0.0103	0.0103	0.0169	nd	nd
平均值	0.0275	0.0137	0.0275	0.0405	nd	nd
标准偏差	0.0922	0.0113	0.0922	0.0818	nd	nd
p(t-检验)		0.54		0.59	nd	nd
最小值	0.000123	0.000172	0.000123	0.000172	nd	nd
最大值	0.679	0.0423	0.679	0.365	nd	nd
n(样本)	54	17	54	19	nd	nd
n(患者)	43	17	43	19	nd	nd

[0265]

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	0.0103	0.00132	0.0103	0.0381	0.0103	0.0292
平均值	0.0278	0.00733	0.0278	0.0354	0.0278	0.0292
标准偏差	0.0804	0.00927	0.0804	0.0263	0.0804	0
p(t-检验)		0.57		0.83		0.98
最小值	0.000123	0.000172	0.000123	0.000519	0.000123	0.0292

[0266]

仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
最大值	0.679	0.0197	0.679	0.0680	0.679	0.0292
n (样本)	91	5	91	5	91	2
n (患者)	73	5	73	5	73	2

[0267]

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	0.0103	0.0169	0.0103	0.0115	0.0103	0.0150
平均值	0.0292	0.0166	0.0292	0.0335	0.0292	0.0200
标准偏差	0.0988	0.0108	0.0988	0.0799	0.0988	0.0216
p(t-检验)		0.65		0.86		0.87
最小值	0.000123	0.000519	0.000123	0.000172	0.000123	0.00132
最大值	0.679	0.0423	0.679	0.365	0.679	0.0436
n (样本)	47	13	47	20	47	3
n (患者)	37	13	37	20	37	3

[0268]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.50	0.34	0.59	0.59	0.72	0.56	nd	0.81	0.63
SE	0.081	0.14	0.092	0.078	0.13	0.078	nd	0.19	0.18
p	0.98	0.25	0.33	0.23	0.10	0.47	nd	0.093	0.48
n队列 1	54	91	47	54	91	47	nd	91	47
n队列 2	17	5	13	19	5	20	nd	2	3
截止值 1	0.00573	0.000172	0.00454	0.00132	0.0169	0.00454	nd	0.0254	0.000519
敏感性 1	76%	80%	92%	74%	80%	70%	nd	100%	100%
特异性 1	30%	11%	36%	26%	67%	36%	nd	79%	30%
截止值 2	0.000519	0.000172	0.00454	0.000172	0.0169	0.000519	nd	0.0254	0.000519
敏感性 2	82%	80%	92%	89%	80%	85%	nd	100%	100%
特异性 2	20%	11%	36%	13%	67%	30%	nd	79%	30%
截止值 3	0.000172	0.000123	0.00454	0.000123	0.000172	0.000172	nd	0.0254	0.000519
敏感性 3	94%	100%	92%	100%	100%	90%	nd	100%	100%
特异性 3	13%	2%	36%	4%	11%	19%	nd	79%	30%
截止值 4	0.0169	0.0197	0.0169	0.0169	0.0197	0.0169	nd	0.0197	0.0169
敏感性 4	35%	0%	46%	47%	60%	35%	nd	100%	33%
特异性 4	72%	71%	70%	72%	71%	70%	nd	71%	70%
截止值 5	0.0292	0.0292	0.0292	0.0292	0.0292	0.0292	nd	0.0292	0.0292
敏感性 5	6%	0%	8%	32%	60%	15%	nd	0%	33%
特异性 5	85%	84%	85%	85%	84%	85%	nd	84%	85%
截止值 6	0.0388	0.0423	0.0388	0.0388	0.0423	0.0388	nd	0.0423	0.0388
敏感性 6	6%	0%	8%	21%	40%	10%	nd	0%	33%
特异性 6	93%	92%	91%	93%	92%	91%	nd	92%	91%
OR 四分位数 2	1.2	>2.2	7.0	1.0	0	3.8	nd	>0	>1.0
p值	0.77	<0.54	0.097	1.0	na	0.14	nd	<na	<1.0
OR 四分位数2的	0.27	>0.18	0.71	0.21	na	0.64	nd	>na	>0.056
95% CI	5.7	na	69	4.8	na	23	nd	na	na
OR 四分位数 3	0.93	>0	3.5	1.0	1.0	3.8	nd	>0	>1.1
p值	0.93	<na	0.30	1.0	1.0	0.14	nd	<na	<0.95
OR 四分位数3的	0.19	>na	0.32	0.21	0.059	0.64	nd	>na	>0.061
95% CI	4.5	na	38	4.8	17	23	nd	na	na
OR 四分位数 4	0.93	>3.4	5.1	2.0	3.3	3.8	nd	>2.1	>1.0
p值	0.93	<0.30	0.17	0.33	0.32	0.14	nd	<0.56	<1.0
	0.19	>0.33	0.50	0.48	0.32	0.64	nd	>0.18	>0.056

[0269]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
OR 四分位数4的 95% CI	4.5	na	52	8.7	34	23	nd	na	na

[0270] 间质胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物

[0271]

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	0.233	0.233	0.233	0.233	0.233	0.231
平均值	315	0.967	315	18.9	315	0.231
标准偏差	2200	3.21	2200	68.2	2200	0.00389
p(t-检验)		0.54		0.56		0.84
最小值	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228
最大值	16000	14.2	16000	297	16000	0.233
n (样本)	53	19	53	19	53	2
n (患者)	42	19	42	19	42	2

[0272]

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	0.233	0.233	0.233	0.233	0.233	0.228
平均值	184	4.37	184	6.08	184	0.228
标准偏差	1660	6.22	1660	13.1	1660	0
p(t-检验)		0.81		0.81		0.88
最小值	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228
最大值	16000	14.2	16000	29.5	16000	0.228
n (样本)	93	5	93	5	93	2
n (患者)	73	5	73	5	73	2

[0273]

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	0.233	0.233	0.233	0.233	0.233	0.231
平均值	360	0.232	360	37.2	360	3.72
标准偏差	2380	0.00268	2380	105	2380	6.99
p(t-检验)		0.56		0.55		0.77
最小值	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228
最大值	16000	0.233	16000	384	16000	14.2
n (样本)	45	15	45	20	45	4
n (患者)	35	15	35	20	35	4

[0274]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.50	0.61	0.40	0.58	0.56	0.50	0.42	0.18	0.42
SE	0.078	0.14	0.087	0.078	0.14	0.078	0.22	0.18	0.16
p	0.96	0.41	0.25	0.33	0.65	0.98	0.71	0.086	0.63
n队列 1	53	93	45	53	93	45	53	93	45
n队列 2	19	5	15	19	5	20	2	2	4
截止值 1	0	0.228	0	0.228	0.228	0	0	0	0
敏感性 1	100%	80%	100%	74%	80%	100%	100%	100%	100%
特异性 1	0%	37%	0%	45%	37%	0%	0%	0%	0%
截止值 2	0	0.228	0	0	0.228	0	0	0	0

[0275]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
	100%	80%	100%	100%	80%	100%	100%	100%	100%
	0%	37%	0%	0%	37%	0%	0%	0%	0%
截止值 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
敏感性 3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
特异性 3	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
截止值 4	0.233	0.233	0.233	0.233	0.233	0.233	0.233	0.233	0.233
敏感性 4	5%	40%	0%	26%	20%	30%	0%	0%	25%
特异性 4	77%	78%	73%	77%	78%	73%	77%	78%	73%
截止值 5	2.99	2.13	2.99	2.99	2.13	2.99	2.99	2.13	2.99
敏感性 5	5%	40%	0%	21%	20%	25%	0%	0%	25%
特异性 5	81%	81%	80%	81%	81%	80%	81%	81%	80%
截止值 6	30.3	18.5	18.5	30.3	18.5	18.5	30.3	18.5	18.5
敏感性 6	0%	0%	0%	11%	20%	15%	0%	0%	0%
特异性 6	91%	90%	93%	91%	90%	93%	91%	90%	93%
OR 四分位数 2	0.12	>1.0	>10	0	>1.0	0.43	>1.1	>0	1.1
p值	0.061	<1.0	<0.047	na	<1.0	0.27	<0.96	<na	0.95
OR 四分位数2的	0.012	>0.059	>1.0	na	>0.059	0.095	>0.061	>na	0.061
95% CI	1.1	na	na	na	na	1.9	na	na	20
OR 四分位数 3	3.1	>2.2	>5.5	2.6	>3.4	0.30	>0	>0	0
p值	0.100	<0.54	<0.15	0.18	<0.30	0.14	<na	<na	na
OR 四分位数3的	0.80	>0.18	>0.53	0.65	>0.33	0.060	>na	>na	na
95% CI	12	na	na	10	na	1.5	na	na	na
OR 四分位数 4	0.12	>2.1	>7.5	1.0	>1.0	0.70	>1.2	>2.3	2.4
p值	0.061	<0.56	<0.085	1.0	<1.0	0.62	<0.92	<0.51	0.50
OR 四分位数4的	0.012	>0.18	>0.76	0.23	>0.059	0.17	>0.066	>0.19	0.19
95% CI	1.1	na	na	4.3	na	2.8	na	na	31

[0276] 72kDa IV型胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物

[0277]

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	63.6	11.3	63.6	82.5	nd	nd
平均值	610	807	610	1160	nd	nd
标准偏差	2290	2050	2290	3840	nd	nd
p(t-检验)		0.74		0.48	nd	nd
最小值	1.15	1.15	1.15	1.15	nd	nd
最大值	16000	8520	16000	16000	nd	nd
n(样本)	50	19	50	17	nd	nd
n(患者)	40	19	40	17	nd	nd

[0278]

仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	34.8	29.2	34.8	292	34.8	918
平均值	736	628	736	509	736	918
标准偏差	2550	1220	2550	670	2550	1230
p(t-检验)		0.92		0.86		0.92
最小值	1.15	1.19	1.15	1.19	1.15	51.6
最大值	16000	3060	16000	1450	16000	1780
n(样本)	88	6	88	4	88	2
n(患者)	72	6	72	4	72	2

[0279]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	21.1	1.19	21.1	158	21.1	3060
平均值	607	816	607	1240	607	4730
标准偏差	2400	2210	2400	3680	2400	5730
p(t-检验)		0.77		0.41		0.012
最小值	1.15	1.15	1.15	1.15	1.15	30.3
最大值	16000	8520	16000	16000	16000	11100
n(样本)	45	15	45	19	45	3
n(患者)	35	15	35	19	35	3

[0280]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.52	0.59	0.53	0.54	0.64	0.55	nd	0.72	0.82
SE	0.079	0.13	0.087	0.082	0.15	0.080	nd	0.21	0.15
p	0.85	0.49	0.73	0.62	0.37	0.51	nd	0.30	0.033
n队列 1	50	88	45	50	88	45	nd	88	45
n队列 2	19	6	15	17	4	19	nd	2	3
截止值 1	1.15	1.19	1.15	1.15	36.4	1.15	nd	36.4	21.1
敏感性 1	95%	83%	93%	88%	75%	79%	nd	100%	100%
特异性 1	24%	45%	20%	24%	51%	20%	nd	51%	51%
截止值 2	1.15	1.19	1.15	1.15	1.15	0	nd	36.4	21.1
敏感性 2	95%	83%	93%	88%	100%	100%	nd	100%	100%
特异性 2	24%	45%	20%	24%	18%	0%	nd	51%	51%
截止值 3	1.15	1.15	1.15	0	1.15	0	nd	36.4	21.1
敏感性 3	95%	100%	93%	100%	100%	100%	nd	100%	100%
特异性 3	24%	18%	20%	0%	18%	0%	nd	51%	51%
截止值 4	189	295	189	189	295	189	nd	295	189
敏感性 4	32%	33%	33%	41%	50%	42%	nd	50%	67%
特异性 4	70%	70%	71%	70%	70%	71%	nd	70%	71%
截止值 5	462	579	419	462	579	419	nd	579	419
敏感性 5	21%	33%	20%	18%	25%	26%	nd	50%	67%
特异性 5	80%	81%	80%	80%	81%	80%	nd	81%	80%
截止值 6	1190	1230	1190	1190	1230	1190	nd	1230	1190
敏感性 6	16%	17%	13%	12%	25%	16%	nd	50%	67%
特异性 6	90%	91%	91%	90%	91%	91%	nd	91%	91%
OR 四分位数 2	4.1	>4.6	12	1.8	>1.0	1.0	nd	>0	>1.1
p值	0.076	<0.19	0.030	0.48	<0.98	1.0	nd	<na	<0.95
OR 四分位数 2 的95% CI	0.86	>0.47	1.3	0.35	>0.062	0.20	nd	>na	>0.061
OR 四分位数 3	20	na	120	9.2	na	5.0	nd	na	na
p值	1.0	>0	3.5	1.8	>1.0	1.8	nd	>1.0	>0
OR 四分位数 3 的95% CI	0.17	>na	0.32	0.35	>0.062	0.39	nd	>0.061	>na
OR 四分位数 4	5.8	na	38	9.2	na	8.2	nd	na	na
p值	1.8	>2.1	5.1	1.3	>2.2	1.4	nd	>1.0	>2.4
OR 四分位数 4 的95% CI	0.48	<0.56	0.17	0.74	<0.53	0.69	nd	<1.0	<0.50
OR 四分位数 4 的95% CI	0.36	>0.18	0.50	0.25	>0.18	0.29	nd	>0.059	>0.19
	9.1	na	52	7.2	na	6.4	nd	na	na

[0281] 神经细胞黏附分子1

[0282]

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

[0283]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	2300	3540	2300	2640	2300	2890
平均值	2930	3880	2930	4210	2930	3140
标准偏差	2240	4050	2240	6650	2240	1810
p(t-检验)		7.5E-4		6.1E-4		0.55
最小值	6.83	221	6.83	216	6.83	293
最大值	22000	40700	22000	55700	22000	6560
n (样本)	460	117	460	125	460	45
n (患者)	223	117	223	125	223	45

[0284]

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	2840	2320	2840	2390	2840	1990
平均值	3480	2560	3480	3160	3480	2390
标准偏差	3360	1650	3360	2380	3360	1630
p(t-检验)		0.087		0.52		0.11
最小值	6.83	221	6.83	216	6.83	387
最大值	55700	6210	55700	10800	55700	6110
n (样本)	1008	39	1008	45	1008	25
n (患者)	374	39	374	45	374	25

[0285]

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	2410	3860	2410	3060	2410	2880
平均值	3010	4670	3010	4630	3010	3260
标准偏差	2070	4820	2070	7120	2070	1990
p(t-检验)		9.0E-8		4.0E-5		0.44
最小值	173	506	173	224	173	293
最大值	11700	40700	11700	55700	11700	9700
n (样本)	432	107	432	116	432	43
n (患者)	172	107	172	116	172	43

[0286]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.61	0.40	0.66	0.56	0.46	0.58	0.56	0.37	0.56
SE	0.030	0.049	0.031	0.030	0.045	0.031	0.046	0.061	0.047
p	3.7E-4	0.044	6.1E-7	0.042	0.42	0.014	0.19	0.031	0.22
n队列 1	460	1008	432	460	1008	432	460	1008	432
n队列 2	117	39	107	125	45	116	45	25	43
截止值 1	2270	1090	2690	1950	1680	2040	2150	1190	2250
敏感性 1	70%	72%	70%	70%	71%	71%	71%	72%	72%
特异性 1	50%	12%	55%	41%	25%	40%	47%	14%	45%
截止值 2	1550	994	2000	1250	1110	1560	1500	1110	1650
敏感性 2	80%	82%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	81%
特异性 2	30%	10%	39%	20%	13%	29%	28%	13%	31%
截止值 3	994	615	1450	898	883	986	485	491	881
敏感性 3	91%	92%	91%	90%	91%	91%	91%	92%	91%
特异性 3	13%	4%	26%	10%	8%	12%	3%	2%	9%
截止值 4	3540	4070	3650	3540	4070	3650	3540	4070	3650
敏感性 4	50%	18%	54%	37%	31%	39%	38%	16%	35%
特异性 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%

[0287]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
截止值 5	4180	4960	4430	4180	4960	4430	4180	4960	4430
敏感性 5	31%	8%	33%	30%	20%	31%	31%	8%	26%
特异性 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
截止值 6	5630	6470	6000	5630	6470	6000	5630	6470	6000
敏感性 6	17%	0%	23%	20%	9%	20%	9%	0%	9%
特异性 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR 四分位数 2	1.1	1.5	1.3	0.87	0.72	1.3	0.65	1.0	1.1
p值	0.87	0.43	0.47	0.65	0.49	0.35	0.43	1.00	0.80
OR 四分位数2的	0.55	0.53	0.63	0.49	0.29	0.72	0.22	0.25	0.40
95% CI	2.1	4.3	2.8	1.6	1.8	2.5	1.9	4.1	3.3
OR 四分位数 3	1.8	1.5	2.9	0.87	1.2	1.3	1.9	1.8	2.3
p值	0.050	0.43	0.0021	0.65	0.67	0.43	0.15	0.36	0.083
OR 四分位数3的	1.00	0.53	1.5	0.49	0.53	0.69	0.80	0.51	0.90
95% CI	3.4	4.3	5.7	1.6	2.7	2.4	4.5	6.1	5.8
OR 四分位数 4	2.6	2.6	3.7	1.7	1.2	2.1	1.6	2.6	1.9
p值	0.0015	0.052	9.9E-5	0.048	0.67	0.015	0.29	0.11	0.17
OR 四分位数4的	1.4	0.99	1.9	1.0	0.53	1.2	0.67	0.80	0.75
95% CI	4.7	6.8	7.3	3.0	2.7	3.7	3.9	8.3	5.1

[0288] 肿瘤坏死因子配体超家族成员10

[0289]

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	0.0285	0.0335	0.0285	0.0324	0.0285	0.0287
平均值	2.78	1.92	2.78	2.63	2.78	1.54
标准偏差	9.69	7.52	9.69	13.7	9.69	6.36
p(t-检验)		0.37		0.89		0.39
最小值	0.0110	0.0110	0.0110	0.0110	0.0110	0.0110
最大值	92.3	63.9	92.3	134	92.3	41.7
n (样本)	449	115	449	124	449	47
n (患者)	222	115	222	124	222	47

[0290]

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	0.0285	0.0257	0.0285	0.0317	0.0285	0.0287
平均值	2.84	0.930	2.84	1.03	2.84	2.16
标准偏差	11.0	3.19	11.0	3.99	11.0	8.53
p(t-检验)		0.30		0.27		0.76
最小值	0.0110	0.0139	0.0110	0.0139	0.0110	0.0110
最大值	159	13.9	159	24.4	159	41.7
n (样本)	997	36	997	45	997	24
n (患者)	379	36	379	45	379	24

[0291]

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	0.0287	0.0335	0.0287	0.0312	0.0287	0.0287
平均值	3.05	3.56	3.05	3.58	3.05	0.744
标准偏差	10.6	13.1	10.6	17.5	10.6	2.23
p(t-检验)		0.67		0.68		0.15
最小值	0.0110	0.0110	0.0110	0.0110	0.0110	0.0139

[0292]

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
最大值	92.3	79.6	92.3	134	92.3	12.3
n (样本)	419	107	419	115	419	44
n (患者)	175	107	175	115	175	44

[0293]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.52	0.42	0.50	0.52	0.52	0.50	0.49	0.50	0.46
SE	0.030	0.051	0.031	0.030	0.044	0.030	0.045	0.060	0.047
p	0.58	0.11	0.97	0.49	0.68	0.99	0.80	0.99	0.45
n队列 1	449	997	419	449	997	419	449	997	419
n队列 2	115	36	107	124	45	115	47	24	44
截止值 1	0.0239	0.0217	0.0247	0.0237	0.0247	0.0239	0.0217	0.0239	0.0227
敏感性 1	70%	72%	71%	73%	71%	70%	74%	71%	70%
特异性 1	38%	22%	40%	35%	41%	34%	27%	37%	26%
截止值 2	0.0205	0.0162	0.0159	0.0217	0.0217	0.0227	0.0205	0.0205	0.0205
敏感性 2	80%	83%	86%	82%	82%	81%	83%	88%	84%
特异性 2	22%	15%	16%	27%	22%	26%	22%	18%	19%
截止值 3	0.0139	0.0110	0.0139	0.0147	0.0147	0.0147	0.0110	0.0139	0.0147
敏感性 3	93%	100%	92%	91%	91%	90%	98%	92%	91%
特异性 3	8%	4%	7%	14%	11%	12%	4%	7%	12%
截止值 4	0.0526	0.0439	0.0526	0.0526	0.0439	0.0526	0.0526	0.0439	0.0526
敏感性 4	16%	17%	17%	19%	18%	20%	19%	21%	18%
特异性 4	73%	73%	72%	73%	73%	72%	73%	73%	72%
截止值 5	1.17	0.327	1.42	1.17	0.327	1.42	1.17	0.327	1.42
敏感性 5	14%	11%	15%	14%	13%	16%	13%	17%	11%
特异性 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
截止值 6	6.80	6.49	8.01	6.80	6.49	8.01	6.80	6.49	8.01
敏感性 6	9%	6%	7%	6%	4%	5%	4%	4%	2%
特异性 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR 四分位数 2	1.0	1.3	2.7	1.7	0.62	1.8	2.3	0.66	2.5
p值	1.0	0.58	0.0019	0.076	0.34	0.053	0.063	0.53	0.054
OR 四分位数2的95% CI	0.54	0.46	1.4	0.95	0.24	0.99	0.96	0.18	0.98
OR 四分位数 3	1.8	3.9	5.0	3.1	1.6	3.2	5.6	2.4	6.3
p值	2.3	1.5	1.4	2.7	1.9	1.6	1.6	1.5	1.6
OR 四分位数3的95% CI	0.0030	0.43	0.31	7.0E-4	0.10	0.10	0.35	0.43	0.33
OR 四分位数 4	1.3	0.53	0.72	1.5	0.89	0.91	0.61	0.53	0.61
p值	4.0	4.3	2.7	4.8	4.0	3.0	3.9	4.3	4.4
OR 四分位数4的95% CI	0.68	2.2	1.6	0.94	0.62	0.96	1.3	0.83	1.5
p值	0.25	0.11	0.18	0.85	0.34	0.89	0.63	0.76	0.44
OR 四分位数4的95% CI	0.35	0.84	0.81	0.49	0.24	0.50	0.48	0.25	0.54
p值	1.3	6.0	3.0	1.8	1.6	1.8	3.3	2.7	4.0

[0294] 髓样分化初级应答蛋白MyD88

[0295]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	0.000533	0.000171	0.000533	0.000533	0.000533	0.000165
平均值	0.0182	0.0146	0.0182	0.0138	0.0182	0.000900
标准偏差	0.0708	0.0619	0.0708	0.0330	0.0708	0.00127
p(t-检验)		0.79		0.73		0.68
最小值	0.000126	0.000126	0.000126	0.000126	0.000126	0.000165
最大值	0.671	0.371	0.671	0.171	0.671	0.00237
n (样本)	98	36	98	33	98	3

[0296]

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
n (患者)	64	36	64	33	64	3

[0297]

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	0.000533	0.000171	0.000533	0.000165	0.000533	0.000165
平均值	0.0184	0.00598	0.0184	0.00792	0.0184	0.00225
标准偏差	0.0636	0.0133	0.0636	0.0140	0.0636	0.00419
p(t-检验)		0.52		0.59		0.61
最小值	0.000126	0.000126	0.000126	0.000126	0.000126	0.000126
最大值	0.671	0.0400	0.671	0.0359	0.671	0.00853
n (样本)	192	11	192	11	192	4
n (患者)	114	11	114	11	114	4

[0298]

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	0.000533	0.000352	0.000533	0.000533	0.000533	0.000533
平均值	0.0113	0.0169	0.0113	0.0134	0.0113	0.00485
标准偏差	0.0229	0.0676	0.0229	0.0332	0.0229	0.0101
p(t-检验)		0.48		0.68		0.50
最小值	0.000126	0.000126	0.000126	0.000126	0.000126	0.000165
最大值	0.106	0.371	0.106	0.171	0.106	0.0253
n (样本)	99	30	99	34	99	6
n (患者)	61	30	61	34	61	6

[0299]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.42	0.42	0.45	0.55	0.41	0.55	0.39	0.31	0.51
SE	0.057	0.092	0.061	0.059	0.093	0.058	0.18	0.15	0.12
p	0.17	0.41	0.39	0.37	0.31	0.37	0.54	0.21	0.92
n队列 1	98	192	99	98	192	99	98	192	99
n队列 2	36	11	30	33	11	34	3	4	6
截止值 1	0.000126	0.000126	0.000126	0.000171	0.000126	0.000171	0.000126	0.000126	0.000126
敏感性 1	86%	91%	87%	73%	73%	74%	100%	75%	100%
特异性 1	8%	11%	9%	40%	11%	42%	8%	11%	9%
截止值 2	0.000126	0.000126	0.000126	0.000126	0	0.000126	0.000126	0	0.000126
敏感性 2	86%	91%	87%	94%	100%	94%	100%	100%	100%
特异性 2	8%	11%	9%	8%	0%	9%	8%	0%	9%
截止值 3	0	0.000126	0	0.000126	0	0.000126	0.000126	0	0.000126
敏感性 3	100%	91%	100%	94%	100%	94%	100%	100%	100%
特异性 3	0%	11%	0%	8%	0%	9%	8%	0%	9%
截止值 4	0.000533	0.00237	0.00309	0.000533	0.00237	0.00309	0.000533	0.00237	0.00309
敏感性 4	22%	18%	27%	33%	27%	26%	33%	25%	17%
特异性 4	71%	70%	71%	71%	70%	71%	71%	70%	71%
截止值 5	0.0212	0.0190	0.0212	0.0212	0.0190	0.0212	0.0212	0.0190	0.0212
敏感性 5	14%	18%	13%	18%	18%	18%	0%	0%	17%
特异性 5	81%	80%	81%	81%	80%	81%	81%	80%	81%
截止值 6	0.0484	0.0394	0.0393	0.0484	0.0394	0.0393	0.0484	0.0394	0.0393
敏感性 6	3%	9%	3%	6%	0%	12%	0%	0%	0%
特异性 6	91%	90%	91%	91%	90%	91%	91%	90%	91%
OR 四分位数 2	0.12	0	1.3	3.0	0	3.2	>1.1	>1.0	1.0
	0.055	na	0.71	0.048	na	0.055	<0.96	<0.99	1.0

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
p值	0.014	na	0.37	1.0	na	0.98	>0.064	>0.062	0.13
OR 四分位数2 的95% CI	1.0	na	4.3	8.8	na	10	na	na	7.7
OR 四分位数3	3.4	3.9	0.64	0.23	1.4	2.1	>2.3	>2.1	0.48
p值	0.024	0.10	0.53	0.083	0.70	0.23	<0.52	<0.55	0.56
OR 四分位数3 的95% CI	1.2	0.77	0.16	0.044	0.29	0.62	>0.19	>0.18	0.041
OR 四分位数4	10.0	20	2.5	1.2	6.4	7.1	na	na	5.6
p值	2.2	1.0	3.1	1.3	1.4	1.7	>0	>1.0	0.46
OR 四分位数4 的95% CI	0.16	0.98	0.051	0.61	0.68	0.39	<na	<0.99	0.54
p值	0.74	0.14	0.99	0.43	0.30	0.50	>na	>0.062	0.039
OR 四分位数4 的95% CI	6.6	7.5	9.5	4.2	6.6	5.9	na	na	5.4

[0300] 表2:自队列1(进展未超越RIFLE阶段0或R的患者)所收集的尿样与队列2在达到阶段I或F前的0、24小时和48小时自受试者所收集的尿样中标记物浓度的比较。

[0302] 溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物

	sCr或UO	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
中值		0.487	0.487	nd	nd
平均值		202	23.1	nd	nd
标准偏差		1420	69.4	nd	nd
p(t-检验)			0.63	nd	nd
最小值		0.237	0.237	nd	nd
最大值		13900	267	nd	nd
n(样本)		97	15	nd	nd
n(患者)		74	15	nd	nd

	仅sCr	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
中值		0.487	10.9	nd	nd
平均值		181	181	nd	nd
标准偏差		1340	303	nd	nd
p(t-检验)			1.00	nd	nd
最小值		0.237	0.487	nd	nd
最大值		13900	530	nd	nd
n(样本)		110	3	nd	nd
n(患者)		85	3	nd	nd

	仅UO	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
中值		0.237	0.487	0.237	5.71
平均值		217	24.0	217	5.71
标准偏差		1550	72.0	1550	7.39
p(t-检验)			0.64		0.85
最小值		0.237	0.237	0.237	0.487

	仅UO	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
最大值		13900	267	13900	10.9
n(样本)		82	14	82	2
n(患者)		62	14	62	2

[0307]

	AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.63	0.80	0.63	nd	nd	0.77
SE	0.082	0.15	0.085	nd	nd	0.20
p	0.12	0.048	0.12	nd	nd	0.18
n队列 1	97	110	82	nd	nd	82
n队列 2	15	3	14	nd	nd	2
截止值 1	0.237	0.237	0.237	nd	nd	0.237
敏感性 1	87%	100%	79%	nd	nd	100%
特异性 1	45%	44%	55%	nd	nd	55%
截止值 2	0.237	0.237	0	nd	nd	0.237
敏感性 2	87%	100%	100%	nd	nd	100%
特异性 2	45%	44%	0%	nd	nd	55%
截止值 3	0	0.237	0	nd	nd	0.237
敏感性 3	100%	100%	100%	nd	nd	100%
特异性 3	0%	44%	0%	nd	nd	55%
截止值 4	0.487	0.487	0.487	nd	nd	0.487
敏感性 4	20%	67%	14%	nd	nd	50%
特异性 4	81%	82%	83%	nd	nd	83%
截止值 5	0.487	0.487	0.487	nd	nd	0.487
敏感性 5	20%	67%	14%	nd	nd	50%
特异性 5	81%	82%	83%	nd	nd	83%
截止值 6	154	123	118	nd	nd	118
敏感性 6	7%	33%	7%	nd	nd	0%
特异性 6	91%	90%	90%	nd	nd	90%
OR 四分位数 2	>21	>1.0	2.1	nd	nd	>0
p值	<0.0051	<0.98	0.56	nd	nd	<na
OR 四分位数 2的	>2.5	>0.062	0.18	nd	nd	>na
95% CI	na	na	25	nd	nd	na
OR 四分位数 3	>0	>0	14	nd	nd	>1.0
p值	<na	<na	0.018	nd	nd	<0.97
OR 四分位数 3的	>na	>na	1.6	nd	nd	>0.061
95% CI	na	na	120	nd	nd	na
OR 四分位数 4	>3.4	>2.1	2.1	nd	nd	>1.0
p值	<0.31	<0.56	0.56	nd	nd	<0.97
OR 四分位数 4的	>0.33	>0.18	0.18	nd	nd	>0.061
95% CI	na	na	25	nd	nd	na

[0308] 热休克70kDa蛋白1

[0309]

sCr或UO	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
中值	257	658	nd	nd

[0310]

sCr或UO	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
平均值	500	1700	nd	nd
标准偏差	872	3070	nd	nd
p(t-检验)		0.0023	nd	nd
最小值	0.297	0.335	nd	nd
最大值	7800	11800	nd	nd
n(样本)	95	14	nd	nd
n(患者)	73	14	nd	nd

[0311]

仅sCr	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
中值	283	1510	nd	nd
平均值	534	1440	nd	nd
标准偏差	897	318	nd	nd
p(t-检验)		0.085	nd	nd
最小值	0.297	1090	nd	nd
最大值	7800	1710	nd	nd
n (样本)	107	3	nd	nd
n (患者)	83	3	nd	nd

[0312]

仅UO	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
中值	225	435	225	1660
平均值	503	1590	503	1660
标准偏差	930	3220	930	215
p(t-检验)		0.014		0.083
最小值	0.297	0.335	0.297	1510
最大值	7800	11800	7800	1820
n (样本)	82	13	82	2
n (患者)	62	13	62	2

[0313]

	AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.70	0.93	0.62	nd	nd	0.96
SE	0.082	0.10	0.088	nd	nd	0.10
p	0.015	2.3E-5	0.17	nd	nd	5.5E-6
n队列 1	95	107	82	nd	nd	82
n队列 2	14	3	13	nd	nd	2
截止值 1	401	1040	246	nd	nd	1340
敏感性 1	71%	100%	77%	nd	nd	100%
特异性 1	60%	91%	52%	nd	nd	94%
截止值 2	246	1040	125	nd	nd	1340
敏感性 2	86%	100%	85%	nd	nd	100%
特异性 2	49%	91%	33%	nd	nd	94%
截止值 3	125	1040	23.5	nd	nd	1340
敏感性 3	93%	100%	92%	nd	nd	100%
特异性 3	29%	91%	12%	nd	nd	94%
截止值 4	529	545	512	nd	nd	512
	57%	100%	46%	nd	nd	100%

[0314]

	AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
敏感性 4	71%	70%	71%	nd	nd	71%
特异性 4						
截止值 5	755	770	755	nd	nd	755
敏感性 5	50%	100%	38%	nd	nd	100%
特异性 5	80%	80%	80%	nd	nd	80%
截止值 6	1020	1040	1020	nd	nd	1020
敏感性 6	36%	100%	23%	nd	nd	100%
特异性 6	91%	91%	90%	nd	nd	90%
OR 四分位数 2	2.1	>0	0.95	nd	nd	>0
p值	0.56	<na	0.96	nd	nd	<na
OR 四分位数2的	0.18	>na	0.12	nd	nd	>na
95% CI	24	na	7.4	nd	nd	na
OR 四分位数 3	4.5	>0	2.1	nd	nd	>0
p值	0.19	<na	0.42	nd	nd	<na
OR 四分位数3的	0.47	>na	0.35	nd	nd	>na
95% CI	43	na	13	nd	nd	na
OR 四分位数 4	8.7	>3.2	2.8	nd	nd	>2.2
p值	0.051	<0.32	0.26	nd	nd	<0.53
OR 四分位数4的	0.99	>0.32	0.48	nd	nd	>0.19
95% CI	76	na	16	nd	nd	na

[0315]

胰岛素样生长因子1受体

[0316]

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	0.0103	0.0170	0.0103	0.0197	nd	nd
平均值	0.0238	0.0170	0.0238	0.0407	nd	nd
标准偏差	0.0708	0.0233	0.0708	0.0903	nd	nd
p(t-检验)		0.89		0.41	nd	nd
最小值	0.000123	0.000519	0.000123	0.00132	nd	nd
最大值	0.679	0.0335	0.679	0.365	nd	nd
n (样本)	95	2	95	15	nd	nd
n (患者)	74	2	74	15	nd	nd

[0317]

仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	nd	nd	0.0103	0.0197	nd	nd
平均值	nd	nd	0.0263	0.0160	nd	nd
标准偏差	nd	nd	0.0743	0.00637	nd	nd
p(t-检验)	nd	nd		0.81	nd	nd
最小值	nd	nd	0.000123	0.00862	nd	nd
最大值	nd	nd	0.679	0.0197	nd	nd
n (样本)	nd	nd	108	3	nd	nd
n (患者)	nd	nd	85	3	nd	nd

[0318]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	nd	nd	0.0103	0.0150	0.0103	0.0261
平均值	nd	nd	0.0248	0.0422	0.0248	0.0261
标准偏差	nd	nd	0.0761	0.0935	0.0761	0.0247
p(t-检验)	nd	nd		0.45		0.98
最小值	nd	nd	0.000123	0.00132	0.000123	0.00862
最大值	nd	nd	0.679	0.365	0.679	0.0436
n (样本)	nd	nd	82	14	82	2
n (患者)	nd	nd	64	14	64	2

[0319]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.51	nd	nd	0.62	0.57	0.62	nd	nd	0.65
SE	0.21	nd	nd	0.082	0.17	0.085	nd	nd	0.21
p	0.96	nd	nd	0.16	0.68	0.16	nd	nd	0.48
n队列 1	95	nd	nd	95	108	82	nd	nd	82
n队列 2	2	nd	nd	15	3	14	nd	nd	2
截止值 1	0.000172	nd	nd	0.00862	0.00573	0.00862	nd	nd	0.00454
敏感性 1									
特异性 1	100%	nd	nd	80%	100%	79%	nd	nd	100%
	13%	nd	nd	40%	31%	44%	nd	nd	34%
截止值 2	0.000172	nd	nd	0.00862	0.00573	0.00454	nd	nd	0.00454
敏感性 2									
特异性 2	100%	nd	nd	80%	100%	86%	nd	nd	100%
	13%	nd	nd	40%	31%	34%	nd	nd	34%
截止值 3	0.000172	nd	nd	0.00132	0.00573	0.00132	nd	nd	0.00454
敏感性 3									
特异性 3	100%	nd	nd	93%	100%	93%	nd	nd	100%
	13%	nd	nd	27%	31%	32%	nd	nd	34%
截止值 4	0.0197	nd	nd	0.0197	0.0197	0.0197	nd	nd	0.0197
敏感性 4									
特异性 4	50%	nd	nd	40%	0%	43%	nd	nd	50%
	73%	nd	nd	73%	70%	72%	nd	nd	72%
截止值 5	0.0292	nd	nd	0.0292	0.0292	0.0292	nd	nd	0.0292
敏感性 5									
特异性 5	50%	nd	nd	13%	0%	14%	nd	nd	50%
	83%	nd	nd	83%	82%	83%	nd	nd	83%
截止值 6	0.0423	nd	nd	0.0423	0.0423	0.0423	nd	nd	0.0423
敏感性 6									
特异性 6	0%	nd	nd	7%	0%	7%	nd	nd	50%
	92%	nd	nd	92%	91%	91%	nd	nd	91%
OR 四分位数 2	0	nd	nd	4.3	>1.0	>8.0	nd	nd	>1.0
p值	na	nd	nd	0.20	<1.0	<0.064	nd	nd	<0.97
OR 四分位数2的	na	nd	nd	0.45	>0.059	>0.88	nd	nd	>0.061
95% CI	na	nd	nd	42	na	na	nd	nd	Na
OR 四分位数 3	0	nd	nd	5.9	>2.1	>3.4	nd	nd	>0
p值	na	nd	nd	0.12	<0.56	<0.30	nd	nd	<na
OR 四分位数3的	na	nd	nd	0.64	>0.18	>0.33	nd	nd	>na
95% CI	na	nd	nd	54	na	na	nd	nd	Na
OR 四分位数 4	0.96	nd	nd	5.7	>0	>6.3	nd	nd	>1.0
p值	0.98	nd	nd	0.13	<na	<0.11	nd	nd	<0.97
OR 四分位数4的	0.057	nd	nd	0.61	>na	>0.68	nd	nd	>0.061
95% CI	16	nd	nd	52	na	na	nd	nd	Na

[0320] α-1-抗胰蛋白酶中性粒细胞弹性蛋白酶络合物

[0321]

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	16.2	272	16.2	43.9	16.2	10.7
平均值	65.3	222	65.3	168	65.3	39.0
标准偏差	120	142	120	184	120	44.5
p(t-检验)		0.013		0.011		0.57
最小值	0.946	14.8	0.946	2.36	0.946	1.04
最大值	400	329	400	400	400	97.9
n (样本)	93	4	93	12	93	7
n (患者)	67	4	67	12	67	7

[0322]

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	17.7	154	17.7	206	17.7	5.41
平均值	73.1	154	73.1	206	73.1	136
标准偏差	124	196	124	274	124	229
p(t-检验)		0.37		0.14		0.40
最小值	0.946	14.8	0.946	12.3	0.946	1.23
最大值	400	292	400	400	400	400
n (样本)	117	2	117	2	117	3
n (患者)	83	2	83	2	83	3

[0323]

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	17.3	252	17.3	55.1	17.3	38.5
平均值	80.5	198	80.5	172	80.5	46.8
标准偏差	137	165	137	176	137	43.7
p(t-检验)		0.15		0.048		0.55
最小值	1.27	12.7	1.27	2.36	1.27	1.04
最大值	400	329	400	400	400	97.9
n (样本)	80	3	80	11	80	6
n (患者)	59	3	59	11	59	6

[0324]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.79	0.67	0.71	0.70	0.68	0.69	0.45	0.39	0.53
SE	0.14	0.21	0.17	0.088	0.21	0.093	0.12	0.18	0.12
p	0.032	0.43	0.22	0.024	0.38	0.043	0.64	0.54	0.80
n队列 1	93	117	80	93	117	80	93	117	80
n队列 2	4	2	3	12	2	11	7	3	6
截止值 1	245	14.5	12.7	18.0	12.2	20.3	5.27	1.04	10.4
敏感性 1	75%	100%	100%	75%	100%	73%	71%	100%	83%
特异性 1	89%	44%	42%	55%	41%	59%	23%	2%	34%
截止值 2	14.5	14.5	12.7	16.2	12.2	18.0	1.04	1.04	10.4
敏感性 2	100%	100%	100%	83%	100%	82%	86%	100%	83%
特异性 2	49%	44%	42%	51%	41%	52%	1%	2%	34%
截止值 3	14.5	14.5	12.7	12.2	12.2	16.2	0.946	1.04	0

[0325]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
	100%	100%	100%	92%	100%	91%	100%	100%	100%
	49%	44%	42%	45%	41%	48%	1%	2%	0%
截止值 4	31.8	42.5	31.9	31.8	42.5	31.9	31.8	42.5	31.9
敏感性 4	75%	50%	67%	58%	50%	64%	43%	33%	50%
特异性 4	71%	70%	70%	71%	70%	70%	71%	70%	70%
截止值 5	57.4	76.0	76.0	57.4	76.0	76.0	57.4	76.0	76.0
敏感性 5	75%	50%	67%	42%	50%	45%	43%	33%	33%
特异性 5	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%
截止值 6	347	347	400	347	347	400	347	347	400
敏感性 6	0%	0%	0%	33%	50%	0%	0%	33%	0%
特异性 6	90%	91%	100%	90%	91%	100%	90%	91%	100%
OR 四分位数 2	>1.0	>1.0	>1.0	2.1	>1.0	2.0	0	0	2.0
p值	<0.98	<1.0	<1.0	0.56	<1.0	0.58	na	na	0.58
OR 四分位数 2	>0.062	>0.060	>0.058	0.18	>0.060	0.17	na	na	0.17
的95% CI	na	na	na	25	na	24	na	na	24
OR 四分位数 3	>0	>0	>0	3.3	>0	3.1	0.31	0	0
p值	<na	<na	<na	0.32	<na	0.34	0.32	na	Na
OR 四分位数 3	>na	>na	>na	0.32	>na	0.30	0.030	na	Na
的95% CI	na	na	na	34	na	33	3.2	na	Na
OR 四分位数 4	>3.3	>1.0	>2.1	7.1	>1.0	5.8	1.0	2.1	3.2
p值	<0.32	<1.0	<0.56	0.079	<1.0	0.12	1.0	0.56	0.34
OR 四分位数 4	>0.32	>0.060	>0.18	0.80	>0.060	0.62	0.18	0.18	0.30
的95% CI	na	na	na	64	na	55	5.5	24	33

[0326] 间质胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物

[0327]

sCr或UO	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	0.233	0.233
平均值	177	26.6
标准偏差	1620	76.2
p(t-检验)		0.72
最小值	0.228	0.228
最大值	16000	297
n(样本)	97	15
n(患者)	74	15

[0328]

仅sCr	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	0.233	6.97
平均值	159	12.2
标准偏差	1530	15.3
p(t-检验)		0.87
最小值	0.228	0.233
最大值	16000	29.5
n(样本)	110	3
n(患者)	85	3

[0329]

仅UO	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
中值	0.233	0.233	0.233	0.231
平均值	202	28.0	202	0.231
标准偏差	1770	78.9	1770	0.00389
p(t-检验)		0.71		0.87
最小值	0.228	0.228	0.228	0.228
最大值	16000	297	16000	0.233
n (样本)	82	14	82	2
n (患者)	62	14	62	2

[0330]

	AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.55	0.78	0.51	nd	nd	0.34
SE	0.082	0.16	0.084	nd	nd	0.21
p	0.51	0.079	0.94	nd	nd	0.47
n队列 1	97	110	82	nd	nd	82
n队列 2	15	3	14	nd	nd	2
截止值 1	0	0.228	0	nd	nd	0
敏感性 1	100%	100%	100%	nd	nd	100%
特异性 1	0%	37%	0%	nd	nd	0%
截止值 2	0	0.228	0	nd	nd	0
敏感性 2	100%	100%	100%	nd	nd	100%
特异性 2	0%	37%	0%	nd	nd	0%
截止值 3	0	0.228	0	nd	nd	0
敏感性 3	100%	100%	100%	nd	nd	100%
特异性 3	0%	37%	0%	nd	nd	0%
截止值 4	0.233	0.233	0.233	nd	nd	0.233
敏感性 4	40%	67%	36%	nd	nd	0%
特异性 4	81%	79%	79%	nd	nd	79%
截止值 5	0.233	1.35	1.26	nd	nd	1.26
敏感性 5	40%	67%	36%	nd	nd	0%
特异性 5	81%	80%	80%	nd	nd	80%
截止值 6	18.2	18.5	10.7	nd	nd	10.7
敏感性 6	20%	33%	21%	nd	nd	0%
特异性 6	91%	91%	90%	nd	nd	90%
OR 四分位数 2	0.17	>0	1.0	nd	nd	>0
p值	0.12	<na	1.0	nd	nd	<na
OR 四分位数2的	0.019	>na	0.22	nd	nd	>na
95% CI	1.6	na	4.6	nd	nd	na
OR 四分位数 3	0.55	>1.0	0.22	nd	nd	>1.0
p值	0.45	<0.98	0.19	nd	nd	<0.97
OR 四分位数3的	0.12	>0.062	0.022	nd	nd	>0.061
95% CI	2.6	na	2.1	nd	nd	na
OR 四分位数 4	1.3	>2.1	1.3	nd	nd	>1.0
p值	0.74	<0.56	0.71	nd	nd	<0.97
OR 四分位数4的	0.33	>0.18	0.31	nd	nd	>0.061
95% CI	4.7	na	5.6	nd	nd	na

[0331] 72kDa IV型胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物

[0332]

sCr或UO	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
中值	28.1	269	nd	nd
平均值	585	1600	nd	nd
标准偏差	1940	4100	nd	nd
p(t-检验)		0.12	nd	nd
最小值	1.15	1.15	nd	nd
最大值	16000	16000	nd	nd
n (样本)	91	15	nd	nd
n (患者)	72	15	nd	nd

[0333]

仅sCr	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
中值	30.3	527	nd	nd
平均值	817	447	nd	nd
标准偏差	2580	245	nd	nd
p(t-检验)		0.81	nd	nd
最小值	1.15	171	nd	nd
最大值	16000	642	nd	nd
n (样本)	105	3	nd	nd
n (患者)	84	3	nd	nd

[0334]

仅UO	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
中值	16.2	231	16.2	5640
平均值	624	1660	624	5640
标准偏差	2060	4240	2060	7740
p(t-检验)		0.15		0.0023
最小值	1.15	1.15	1.15	171
最大值	16000	16000	16000	11100
n (样本)	80	14	80	2
n (患者)	63	14	63	2

[0335]

	AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.60	0.75	0.57	nd	nd	0.83
SE	0.083	0.17	0.086	nd	nd	0.18
p	0.22	0.14	0.40	nd	nd	0.066
n队列 1	91	105	80	nd	nd	80
n队列 2	15	3	14	nd	nd	2
截止值 1	1.15	164	1.15	nd	nd	164
敏感性 1	80%	100%	79%	nd	nd	100%
特异性 1	18%	65%	15%	nd	nd	68%
截止值 2	1.15	164	0	nd	nd	164
敏感性 2	80%	100%	100%	nd	nd	100%
特异性 2	18%	65%	0%	nd	nd	68%
截止值 3	0	164	0	nd	nd	164
敏感性 3	100%	100%	100%	nd	nd	100%
特异性 3	0%	65%	0%	nd	nd	68%
截止值 4	189	295	227	nd	nd	227

	AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
	60%	67%	50%	nd	nd	50%
	70%	70%	70%	nd	nd	70%
截止值 5	579	595	579	nd	nd	579
敏感性 5	33%	33%	29%	nd	nd	50%
特异性 5	80%	80%	80%	nd	nd	80%
截止值 6	1380	1700	1380	nd	nd	1380
敏感性 6	20%	0%	21%	nd	nd	50%
特异性 6	90%	90%	90%	nd	nd	90%
[0336] OR 四分位数 2 p值	0.21	>0	0.61	nd	nd	>0
	0.18	<na	0.60	nd	nd	<na
OR 四分位数 2 的95% CI	0.022	>na	0.092	nd	nd	>na
	2.0	na	4.0	nd	nd	na
OR 四分位数 3 p值	1.0	>1.0	1.4	nd	nd	>1.1
	1.0	<0.98	0.68	nd	nd	<0.97
OR 四分位数 3 的95% CI	0.22	>0.062	0.28	nd	nd	>0.061
	4.5	na	7.1	nd	nd	na
OR 四分位数 4 p值	1.6	>2.2	1.8	nd	nd	>1.0
	0.53	<0.54	0.48	nd	nd	<1.0
OR 四分位数 4 的95% CI	0.39	>0.18	0.37	nd	nd	>0.058
	6.4	na	8.4	nd	nd	na

[0337] 神经细胞黏附分子1

	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	2660	3570	2660	2810	2660	2310	
平均值	3280	3960	3280	4330	3280	2870	
标准偏差	2980	2720	2980	6820	2980	2250	
p(t-检验)		0.087		0.014		0.39	
最小值	6.83	85.5	6.83	375	6.83	138	
最大值	48400	15000	48400	55700	48400	9700	
n (样本)	923	60	923	68	923	38	
n (患者)	359	60	359	68	359	38	

	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	2820	2420	2820	2620	2820	2470	
平均值	3470	2380	3470	3790	3470	3290	
标准偏差	3270	1460	3270	2950	3270	2340	
p(t-检验)		0.20		0.68		0.83	
最小值	6.83	301	6.83	921	6.83	932	
最大值	55700	4670	55700	10800	55700	8410	
n (样本)	1219	15	1219	18	1219	16	
n (患者)	439	15	439	18	439	16	

[0340]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	2740	4130	2740	3060	2740	2460
平均值	3340	4790	3340	4830	3340	2990
标准偏差	2980	4070	2980	7620	2980	2240
p(t-检验)		6.9E-4		0.0014		0.50
最小值	0.234	85.5	0.234	375	0.234	138
最大值	48400	26600	48400	55700	48400	9700
n (样本)	819	55	819	61	819	34
n (患者)	285	55	285	61	285	34

[0341]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.59	0.39	0.64	0.54	0.52	0.55	0.44	0.48	0.46
SE	0.040	0.078	0.041	0.037	0.070	0.039	0.049	0.073	0.052
p	0.029	0.15	8.7E-4	0.30	0.73	0.24	0.24	0.83	0.41
n队列 1	923	1219	819	923	1219	819	923	1219	819
n队列 2	60	15	55	68	18	61	38	16	34
截止值 1	2430	1120	2720	2030	2080	2030	1250	1050	1650
敏感性 1	70%	73%	71%	71%	72%	70%	71%	75%	71%
特异性 1	46%	14%	50%	36%	35%	34%	17%	12%	26%
截止值 2	1680	848	2290	1210	1700	1220	957	965	1180
敏感性 2	80%	80%	80%	81%	83%	80%	82%	81%	82%
特异性 2	28%	8%	41%	16%	26%	15%	11%	10%	15%
截止值 3	873	615	1220	1040	1080	1040	402	950	402
敏感性 3	90%	93%	91%	91%	94%	90%	92%	94%	91%
特异性 3	8%	4%	15%	13%	12%	11%	2%	10%	2%
截止值 4	3890	4060	3930	3890	4060	3930	3890	4060	3930
敏感性 4	45%	7%	53%	38%	39%	41%	26%	38%	26%
特异性 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
截止值 5	4730	4960	4750	4730	4960	4750	4730	4960	4750
敏感性 5	35%	0%	44%	28%	28%	31%	21%	25%	21%
特异性 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
截止值 6	6230	6520	6280	6230	6520	6280	6230	6520	6280
敏感性 6	20%	0%	24%	16%	17%	18%	8%	6%	9%
特异性 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR 四分位数 2	0.65	6.1	1.7	1.1	2.0	1.2	0.49	0.40	0.66
p值	0.36	0.094	0.25	0.72	0.32	0.56	0.20	0.27	0.44
OR 四分位数 2 的95% CI	0.26	0.73	0.67	0.56	0.50	0.59	0.17	0.076	0.23
	1.6	51	4.5	2.3	8.1	2.7	1.5	2.1	1.9
OR 四分位数 3	1.5	2.0	1.8	0.93	1.3	0.84	1.1	0.80	1.1
p值	0.27	0.57	0.25	0.84	0.70	0.67	0.82	0.74	0.81
OR 四分位数 3 的95% CI	0.72	0.18	0.68	0.44	0.30	0.37	0.46	0.21	0.45
	3.3	22	4.5	2.0	6.0	1.9	2.7	3.0	2.8
OR 四分位数 4	1.9	6.1	3.7	1.5	1.7	1.7	1.2	1.0	1.0
p值	0.082	0.094	0.0029	0.24	0.48	0.16	0.66	1.00	0.99
OR 四分位数 4 的95% CI	0.92	0.73	1.6	0.76	0.40	0.82	0.52	0.29	0.39
	3.9	51	8.8	3.0	7.1	3.4	2.9	3.5	2.6

[0342] 髓样分化初级应答蛋白MyD88

[0343]

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	0.000533	0.000352	0.000533	0.000533	0.000533	0.00237
平均值	0.0158	0.0168	0.0158	0.0123	0.0158	0.00355
标准偏差	0.0587	0.0263	0.0587	0.0363	0.0587	0.00366
p(t-检验)		0.96		0.78		0.64
最小值	0.000126	0.000126	0.000126	0.000126	0.000126	0.000171
最大值	0.671	0.0804	0.671	0.171	0.671	0.00853
n (样本)	197	10	197	23	197	5
n (患者)	118	10	118	23	118	5

[0344]

仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	nd	nd	0.000533	0.000168	nd	nd
平均值	nd	nd	0.0165	0.000259	nd	nd
标准偏差	nd	nd	0.0575	0.000183	nd	nd
p(t-检验)	nd	nd		0.57	nd	nd
最小值	nd	nd	0.000126	0.000165	nd	nd
最大值	nd	nd	0.671	0.000533	nd	nd
n (样本)	nd	nd	239	4	nd	nd
n (患者)	nd	nd	138	4	nd	nd

[0345]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	0.000533	0.000352	0.000533	0.000533	0.000533	0.00145
平均值	0.0131	0.0168	0.0131	0.0128	0.0131	0.00305
标准偏差	0.0363	0.0263	0.0363	0.0370	0.0363	0.00350
p(t-检验)		0.75		0.97		0.50
最小值	0.000126	0.000126	0.000126	0.000126	0.000126	0.000171
最大值	0.371	0.0804	0.371	0.171	0.371	0.00853
n (样本)	181	10	181	22	181	6
n (患者)	105	10	105	22	105	6

[0346]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.54	nd	0.53	0.46	0.34	0.46	0.62	nd	0.60
SE	0.095	nd	0.096	0.065	0.15	0.066	0.14	nd	0.12
p	0.71	nd	0.74	0.49	0.28	0.56	0.36	nd	0.42
n队列 1	197	nd	181	197	239	181	197	nd	181
n队列 2	10	nd	10	23	4	22	5	nd	6
截止值 1	0.000165	nd	0.000165	0.000126	0.000126	0.000126	0.000171	nd	0.000171
敏感性 1	80%	nd	80%	91%	100%	91%	80%	nd	83%
特异性 1	35%	nd	33%	10%	10%	10%	42%	nd	41%
截止值 2	0.000165	nd	0.000165	0.000126	0.000126	0.000126	0.000171	nd	0.000171
敏感性 2	80%	nd	80%	91%	100%	91%	80%	nd	83%
特异性 2	35%	nd	33%	10%	10%	10%	42%	nd	41%
截止值 3	0	nd	0	0.000126	0.000126	0.000126	0.000165	nd	0.000165
敏感性 3	100%	nd	100%	91%	100%	91%	100%	nd	100%
特异性 3	0%	nd	0%	10%	10%	10%	35%	nd	33%

[0347]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
截止值 4	0.00167	nd	0.00309	0.00167	0.00309	0.00309	0.00167	nd	0.00309
敏感性 4	40%	nd	40%	22%	0%	23%	60%	nd	33%
特异性 4	70%	nd	70%	70%	70%	70%	70%	nd	70%
截止值 5	0.0184	nd	0.0188	0.0184	0.0188	0.0188	0.0184	nd	0.0188
敏感性 5	40%	nd	40%	17%	0%	18%	0%	nd	0%
特异性 5	80%	nd	80%	80%	80%	80%	80%	nd	80%
截止值 6	0.0387	nd	0.0366	0.0387	0.0393	0.0366	0.0387	nd	0.0366
敏感性 6	10%	nd	10%	9%	0%	9%	0%	nd	0%
特异性 6	90%	nd	90%	90%	90%	90%	90%	nd	90%
OR 四分位数 2	2.0	nd	1.5	0	>1.0	0.38	>1.0	nd	>3.1
p值	0.42	nd	0.67	na	<0.99	0.26	<1.0	nd	<0.33
OR 四分位数 2	0.36	nd	0.24	na	>0.062	0.069	>0.061	nd	>0.31
的95% CI	12	nd	9.4	na	na	2.0	na	nd	na
OR 四分位数 3	0	nd	0.48	3.1	>3.2	1.2	>3.2	nd	>3.1
p值	na	nd	0.55	0.046	<0.33	0.75	<0.32	nd	<0.33
OR 四分位数 3	na	nd	0.042	1.0	>0.32	0.35	>0.32	nd	>0.31
的95% CI	na	nd	5.5	9.4	na	4.3	na	nd	na
OR 四分位数 4	2.0	nd	2.0	1.0	>0	2.0	>1.0	nd	>0
p值	0.42	nd	0.42	1.0	<na	0.24	<1.0	nd	<na
OR 四分位数 4	0.36	nd	0.36	0.27	>na	0.63	>0.061	nd	>na
的95% CI	12	nd	12	3.7	na	6.5	na	nd	na

[0348] 表3:在达到阶段R的12小时内自队列1(达到但进展未超越RIFLE阶段R的患者)与自队列2(达到RIFLE阶段I或F的患者)所收集的尿样中标记物浓度的比较。

[0349] 肿瘤坏死因子配体超家族成员10

[0350]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	0.0287	0.0287	0.0257	0.0285	0.0335	0.0286
平均值	1.65	2.49	0.779	0.732	2.34	2.49
标准偏差	7.15	8.75	2.82	1.39	8.97	9.35
p(t-检验)		0.53		0.96		0.93
最小值	0.0110	0.0110	0.0139	0.0139	0.0110	0.0110
最大值	63.9	50.6	13.9	3.82	63.9	50.6
n(样本)	121	43	47	11	99	30
n(患者)	121	43	47	11	99	30

[0351]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.53	0.59	0.49
SE	0.052	0.099	0.061
p	0.61	0.36	0.88
n队列 1	121	47	99
n队列 2	43	11	30
截止值 1	0.0239	0.0237	0.0239
敏感性 1	77%	73%	73%
特异性 1	35%	47%	32%

[0352]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
截止值 2	0.0227	0.0227	0.0227
敏感性 2	84%	82%	83%
特异性 2	30%	38%	28%
截止值 3	0.0159	0.0139	0.0159
敏感性 3	91%	91%	90%
特异性 3	15%	6%	15%
截止值 4	0.0439	0.0363	0.0439
敏感性 4	26%	36%	20%
特异性 4	73%	74%	73%
截止值 5	0.0526	0.0439	0.0526
敏感性 5	21%	36%	17%
特异性 5	85%	81%	84%
截止值 6	1.70	2.23	1.70
敏感性 6	16%	18%	17%
特异性 6	90%	91%	91%
OR 四分位数 2	2.8	0.92	1.3
p值	0.050	0.94	0.71
OR 四分位数 2 的	1.00	0.11	0.37
95% CI	7.9	7.6	4.3
OR 四分位数 3	1.6	1.6	3.1
p值	0.42	0.62	0.051
OR 四分位数 3 的	0.53	0.23	0.99
95% CI	4.6	12	9.5
OR 四分位数 4	1.8	2.2	0.64
p值	0.29	0.42	0.53
OR 四分位数 4 的	0.61	0.33	0.16
95% CI	5.2	14	2.5

[0353] 表4:自队列1(进展未超越RIFLE阶段0的患者)所收集的尿样中最大标记物浓度与队列2在招募与达到阶段F前的0、24小时、和48小时期间自受试者所收集的尿样中最大值的比较。

[0354] 溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物

[0355]

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	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487
平均值	400	101	400	101	400	0.487
标准偏差	2140	197	2140	197	2140	0
p(t-检验)		0.70		0.70		0.75
最小值	0.237	0.487	0.237	0.487	0.237	0.487
最大值	13900	530	13900	530	13900	0.487
n(样本)	42	8	42	8	42	3
n(患者)	42	8	42	8	42	3

[0356]

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

[0357]

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	0.487	5.71	0.487	5.71	nd	nd
平均值	238	136	238	136	nd	nd
标准偏差	1630	263	1630	263	nd	nd
p(t-检验)		0.90		0.90	nd	nd
最小值	0.237	0.487	0.237	0.487	nd	nd
最大值	13900	530	13900	530	nd	nd
n (样本)	73	4	73	4	nd	nd
n (患者)	73	4	73	4	nd	nd

[0358]

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	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487
平均值	435	53.8	435	53.8	435	0.487
标准偏差	2350	119	2350	119	2350	0
p(t-检验)		0.72		0.72		0.75
最小值	0.237	0.487	0.237	0.487	0.237	0.487
最大值	13900	267	13900	267	13900	0.487
n (样本)	35	5	35	5	35	3
n (患者)	35	5	35	5	35	3

[0359]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.68	0.76	0.69	0.68	0.76	0.69	0.56	nd	0.63
SE	0.11	0.14	0.14	0.11	0.14	0.14	0.18	nd	0.18
p	0.11	0.076	0.17	0.11	0.076	0.17	0.74	nd	0.48
n队列 1	42	73	35	42	73	35	42	nd	35
n队列 2	8	4	5	8	4	5	3	nd	3
截止值 1	0.237	0.237	0.237	0.237	0.237	0.237	0.237	nd	0.237
敏感性 1	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	nd	100%
特异性 1	31%	42%	46%	31%	42%	46%	31%	nd	46%
截止值 2	0.237	0.237	0.237	0.237	0.237	0.237	0.237	nd	0.237
敏感性 2	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	nd	100%
特异性 2	31%	42%	46%	31%	42%	46%	31%	nd	46%
截止值 3	0.237	0.237	0.237	0.237	0.237	0.237	0.237	nd	0.237
敏感性 3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	nd	100%
特异性 3	31%	42%	46%	31%	42%	46%	31%	nd	46%
截止值 4	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	nd	0.487
敏感性 4	38%	50%	20%	38%	50%	20%	0%	nd	0%
特异性 4	81%	82%	80%	81%	82%	80%	81%	nd	80%
截止值 5	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	nd	0.487
敏感性 5	38%	50%	20%	38%	50%	20%	0%	nd	0%
特异性 5	81%	82%	80%	81%	82%	80%	81%	nd	80%
截止值 6	261	154	201	261	154	201	261	nd	201
敏感性 6	25%	25%	20%	25%	25%	20%	0%	nd	0%
特异性 6	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%	nd	91%
OR 四分位数 2	>7.5	>2.2	>6.7	>7.5	>2.2	>6.7	>4.1	nd	>3.9
p值	<0.090	<0.53	<0.12	<0.090	<0.53	<0.12	<0.25	nd	<0.28
OR 四分位数2的	>0.73	>0.19	>0.60	>0.73	>0.19	>0.60	>0.36	nd	>0.33
95% CI	na	na	na	na	na	na	na	nd	na
OR 四分位数 3	>0	>0	>0	>0	>0	>0	>0	nd	>0
p值	<na	<na	<na	<na	<na	<na	<na	nd	<na
	>na	>na	>na	>na	>na	>na	>na	nd	>na

[0360]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
OR 四分位数3的95% CI	na	na	na	na	na	na	na	nd	na
OR 四分位数 4	>3.6	>2.1	>1.1	>3.6	>2.1	>1.1	>0	nd	>0
p值	<0.30	<0.56	<0.94	<0.30	<0.56	<0.94	<na	nd	<na
OR 四分位数4的95% CI	>0.32	>0.18	>0.060	>0.32	>0.18	>0.060	>na	nd	>na
	na	na	na	na	na	na	na	nd	Na

[0361]

热休克70kDa蛋白1

[0362]

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	338	1320	338	1320	338	1320
平均值	633	2600	633	2600	633	4450
标准偏差	1230	4080	1230	4080	1230	6370
p(t-检验)		0.013		0.013		0.0012
最小值	0.297	250	0.297	250	0.297	250
最大值	7800	11800	7800	11800	7800	11800
n (样本)	41	7	41	7	41	3
n (患者)	41	7	41	7	41	3

[0363]

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	408	1300	408	1300	nd	nd
平均值	620	1140	620	1140	nd	nd
标准偏差	1040	648	1040	648	nd	nd
p(t-检验)		0.33		0.33	nd	nd
最小值	0.297	250	0.297	250	nd	nd
最大值	7800	1710	7800	1710	nd	nd
n (样本)	71	4	71	4	nd	nd
n (患者)	71	4	71	4	nd	nd

[0364]

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	277	934	277	934	277	1320
平均值	664	3480	664	3480	664	4450
标准偏差	1330	5560	1330	5560	1330	6370
p(t-检验)		0.013		0.013		0.0031
最小值	0.297	250	0.297	250	0.297	250
最大值	7800	11800	7800	11800	7800	11800
n (样本)	35	4	35	4	35	3
n (患者)	35	4	35	4	35	3

[0365]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.83	0.80	0.75	0.83	0.80	0.75	0.79	nd	0.79
SE	0.099	0.14	0.15	0.099	0.14	0.15	0.16	nd	0.16
p	8.2E-4	0.027	0.084	8.2E-4	0.027	0.084	0.066	nd	0.077
n队列 1	41	71	35	41	71	35	41	nd	35

[0366]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
n队列 2	7	4	4	7	4	4	3	nd	3
截止值 1	1020	1040	512	1020	1040	512	245	nd	225
敏感性 1	71%	75%	75%	71%	75%	75%	100%	nd	100%
特异性 1	88%	90%	66%	88%	90%	66%	46%	nd	49%
截止值 2	512	245	225	512	245	225	245	nd	225
敏感性 2	86%	100%	100%	86%	100%	100%	100%	nd	100%
特异性 2	66%	41%	49%	66%	41%	49%	46%	nd	49%
截止值 3	245	245	225	245	245	225	245	nd	225
敏感性 3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	nd	100%
特异性 3	46%	41%	49%	46%	41%	49%	46%	nd	49%
截止值 4	596	627	596	596	627	596	596	nd	596
敏感性 4	71%	75%	50%	71%	75%	50%	67%	nd	67%
特异性 4	71%	70%	71%	71%	70%	71%	71%	nd	71%
截止值 5	811	812	755	811	812	755	811	nd	755
敏感性 5	71%	75%	50%	71%	75%	50%	67%	nd	67%
特异性 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	nd	80%
截止值 6	1150	1040	1340	1150	1040	1340	1150	nd	1340
敏感性 6	57%	75%	25%	57%	75%	25%	67%	nd	33%
特异性 6	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%	nd	91%
OR 四分位数 2	>1.1	>1.0	>1.0	>1.1	>1.0	>1.0	>1.1	nd	>1.0
p值	<0.95	<1.0	<1.0	<0.95	<1.0	<1.0	<0.95	nd	<1.0
OR 四分位数 2	>0.061	>0.058	>0.054	>0.061	>0.058	>0.054	>0.060	nd	>0.054
的95% CI	na	na	na	na	na	na	na	nd	Na
OR 四分位数 3	>1.1	>0	>1.0	>1.1	>0	>1.0	>0	nd	>0
p值	<0.95	<na	<1.0	<0.95	<na	<1.0	<na	nd	<na
OR 四分位数 3	>0.061	>na	>0.054	>0.061	>na	>0.054	>na	nd	>na
的95% CI	na	na	na	na	na	na	na	nd	Na
OR 四分位数 4	>8.6	>3.4	>2.2	>8.6	>3.4	>2.2	>2.4	nd	>2.2
p值	<0.072	<0.31	<0.54	<0.072	<0.31	<0.54	<0.49	nd	<0.54
OR 四分位数 4	>0.83	>0.32	>0.17	>0.83	>0.32	>0.17	>0.19	nd	>0.17
的95% CI	na	na	na	na	na	na	na	nd	Na

[0367] 间质胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物

[0368]

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	0.233	6.57	0.233	6.57	0.233	0.228
平均值	396	48.1	396	48.1	396	2.21
标准偏差	2470	102	2470	102	2470	3.43
p(t-检验)		0.69		0.69		0.79
最小值	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228
最大值	16000	297	16000	297	16000	6.17
n (样本)	42	8	42	8	42	3
n (患者)	42	8	42	8	42	3

[0369]

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	0.233	6.57	0.233	6.57	nd	nd
平均值	233	10.7	233	10.7	nd	nd

[0370]

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
标准偏差	1870	12.9	1870	12.9	nd	nd
p(t-检验)		0.81		0.81	nd	nd
最小值	0.228	0.233	0.228	0.233	nd	nd
最大值	16000	29.5	16000	29.5	nd	nd
n(样本)	73	4	73	4	nd	nd
n(患者)	73	4	73	4	nd	nd

[0371]

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	0.233	6.17	0.233	6.17	0.233	0.228
平均值	462	69.6	462	69.6	462	2.21
标准偏差	2700	129	2700	129	2700	3.43
p(t-检验)		0.75		0.75		0.77
最小值	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228
最大值	16000	297	16000	297	16000	6.17
n(样本)	35	5	35	5	35	3
n(患者)	35	5	35	5	35	3

[0372]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.68	0.77	0.59	0.68	0.77	0.59	0.41	nd	0.35
SE	0.11	0.14	0.14	0.11	0.14	0.14	0.18	nd	0.18
p	0.12	0.055	0.51	0.12	0.055	0.51	0.63	nd	0.41
n队列 1	42	73	35	42	73	35	42	nd	35
n队列 2	8	4	5	8	4	5	3	nd	3
截止值 1	0.228	5.57	0	0.228	5.57	0	0	nd	0
敏感性 1	75%	75%	100%	75%	75%	100%	100%	nd	100%
特异性 1	45%	79%	0%	45%	79%	0%	0%	nd	0%
截止值 2	0	0.228	0	0	0.228	0	0	nd	0
敏感性 2	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	nd	100%
特异性 2	0%	36%	0%	0%	36%	0%	0%	nd	0%
截止值 3	0	0.228	0	0	0.228	0	0	nd	0
敏感性 3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	nd	100%
特异性 3	0%	36%	0%	0%	36%	0%	0%	nd	0%
截止值 4	0.233	0.233	0.233	0.233	0.233	0.233	0.233	nd	0.233
敏感性 4	62%	75%	60%	62%	75%	60%	33%	nd	33%
特异性 4	76%	75%	71%	76%	75%	71%	76%	nd	71%
截止值 5	6.97	6.17	7.29	6.97	6.17	7.29	6.97	nd	7.29
敏感性 5	38%	50%	40%	38%	50%	40%	0%	nd	0%
特异性 5	81%	82%	80%	81%	82%	80%	81%	nd	80%
截止值 6	30.3	30.3	18.5	30.3	30.3	18.5	30.3	nd	18.5
敏感性 6	25%	0%	40%	25%	0%	40%	0%	nd	0%
特异性 6	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%	nd	91%
OR 四分位数 2	0	>0	0	0	>0	0	0	nd	0
p值	na	<na	na	na	<na	na	na	nd	Na
OR 四分位数 2	na	>na	na	na	>na	na	na	nd	Na
的95% CI	na	na	na	na	na	na	na	nd	Na
OR 四分位数 3	1.0	>1.1	0.44	1.0	>1.1	0.44	0	nd	0
	1.0	<0.97	0.54	1.0	<0.97	0.54	na	nd	Na

[0373]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
p值	0.12	>0.061	0.034	0.12	>0.061	0.034	na	nd	Na
OR 四分位数3 的95% CI	8.6	na	5.9	8.6	na	5.9	na	nd	Na
OR 四分位数4	2.2	>3.4	1.0	2.2	>3.4	1.0	2.4	nd	2.6
p值	0.42	<0.31	1.0	0.42	<0.31	1.0	0.49	nd	0.48
OR 四分位数4 的95% CI	0.33	>0.32	0.11	0.33	>0.32	0.11	0.19	nd	0.19
	15	na	8.9	15	na	8.9	32	nd	34

[0374] 72kDa IV型胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物

[0375]

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	117	411	117	411	117	269
平均值	756	2460	756	2460	756	685
标准偏差	2540	5500	2540	5500	2540	961
p(t-检验)		0.17		0.17		0.96
最小值	1.15	1.15	1.15	1.15	1.15	1.15
最大值	16000	16000	16000	16000	16000	1780
n (样本)	40	8	40	8	40	3
n (患者)	40	8	40	8	40	3

[0376]

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	398	110	398	nd	nd
平均值	889	402	889	402	nd	nd
标准偏差	2800	219	2800	219	nd	nd
p(t-检验)		0.73		0.73	nd	nd
最小值	1.15	171	1.15	171	nd	nd
最大值	16000	642	16000	642	nd	nd
n (样本)	72	4	72	4	nd	nd
n (患者)	72	4	72	4	nd	nd

[0377]

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	57.4	295	57.4	295	57.4	269
平均值	772	3670	772	3670	772	685
标准偏差	2710	6930	2710	6930	2710	961
p(t-检验)		0.083		0.083		0.96
最小值	1.15	1.15	1.15	1.15	1.15	1.15
最大值	16000	16000	16000	16000	16000	1780
n (样本)	35	5	35	5	35	3
n (患者)	35	5	35	5	35	3

[0378]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.68	0.69	0.68	0.68	0.69	0.68	0.56	nd	0.57
SE	0.11	0.15	0.14	0.11	0.15	0.14	0.18	nd	0.18
p	0.099	0.21	0.21	0.099	0.21	0.21	0.73	nd	0.69
n队列 1	40	72	35	40	72	35	40	nd	35
n队列 2	8	4	5	8	4	5	3	nd	3
截止值 1	234	234	234	234	234	234	0	nd	0
敏感性 1	75%	75%	80%	75%	75%	80%	100%	nd	100%
特异性 1	68%	64%	69%	68%	64%	69%	0%	nd	0%
截止值 2	164	164	234	164	164	234	0	nd	0
敏感性 2	88%	100%	80%	88%	100%	80%	100%	nd	100%
特异性 2	57%	57%	69%	57%	57%	69%	0%	nd	0%
截止值 3	0	164	0	0	164	0	0	nd	0
敏感性 3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	nd	100%
特异性 3	0%	57%	0%	0%	57%	0%	0%	nd	0%
截止值 4	398	419	398	398	419	398	398	nd	398
敏感性 4	50%	50%	40%	50%	50%	40%	33%	nd	33%
特异性 4	70%	71%	71%	70%	71%	71%	70%	nd	71%
截止值 5	615	656	579	615	656	579	615	nd	579
敏感性 5	38%	0%	40%	38%	0%	40%	33%	nd	33%
特异性 5	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%	nd	80%
截止值 6	1230	1380	1230	1230	1380	1230	1230	nd	1230
敏感性 6	25%	0%	40%	25%	0%	40%	33%	nd	33%
特异性 6	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%	nd	91%
OR 四分位数 2	0	>0	0	0	>0	0	0	nd	0
p值	na	<na	na	na	<na	na	na	nd	Na
OR 四分位数2的	na	>na	na	na	>na	na	na	nd	Na
95% CI	na	na	na	na	na	na	na	nd	Na
OR 四分位数 3	5.5	>3.6	2.2	5.5	>3.6	2.2	0.90	nd	1.0
p值	0.16	<0.29	0.54	0.16	<0.29	0.54	0.94	nd	1.0
OR 四分位数3的	0.51	>0.34	0.17	0.51	>0.34	0.17	0.049	nd	0.053
95% CI	59	na	30	59	na	30	17	nd	19
OR 四分位数 4	3.7	>1.1	2.2	3.7	>1.1	2.2	0.90	nd	0.89
p值	0.29	<0.97	0.54	0.29	<0.97	0.54	0.94	nd	0.94
OR 四分位数4的	0.32	>0.061	0.17	0.32	>0.061	0.17	0.049	nd	0.047
95% CI	42	na	30	42	na	30	17	nd	17

[0379] 神经细胞黏附分子1

[0380]

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	2820	4940	2820	4490	2820	3900
平均值	3370	6950	3370	6450	3370	4660
标准偏差	2580	9680	2580	9690	2580	2330
p(t-检验)		1.0E-5		1.4E-4		0.053
最小值	6.83	171	6.83	171	6.83	1650
最大值	22000	55700	22000	55700	22000	9700
n(样本)	223	30	223	30	223	16
n(患者)	223	30	223	30	223	16

[0381]

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	3740	4080	3740	4080	3740	5050
平均值	4470	4560	4470	4510	4470	5290
标准偏差	4470	2180	4470	2210	4470	1870
p(t-检验)		0.95		0.97		0.63
最小值	6.83	171	6.83	171	6.83	3280
最大值	55700	7860	55700	7860	55700	7860
n (样本)	374	13	374	13	374	7
n (患者)	374	13	374	13	374	7

[0382]

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	3220	5250	3220	5050	3220	4490
平均值	3650	8910	3650	8250	3650	4750
标准偏差	2320	11500	2320	11500	2320	2360
p(t-检验)		2.8E-7		6.5E-6		0.090
最小值	485	1700	485	1120	485	1650
最大值	11700	55700	11700	55700	11700	9700
n (样本)	172	23	172	23	172	14
n (患者)	172	23	172	23	172	14

[0383]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.73	0.58	0.75	0.68	0.57	0.69	0.69	0.67	0.65
SE	0.054	0.084	0.061	0.056	0.084	0.064	0.076	0.11	0.082
p	1.9E-5	0.34	3.2E-5	0.0016	0.38	0.0035	0.013	0.13	0.074
n队列 1	223	374	172	223	374	172	223	374	172
n队列 2	30	13	23	30	13	23	16	7	14
截止值 1	3720	3410	3960	3110	3250	3110	3250	3970	3280
敏感性 1	70%	77%	74%	70%	77%	74%	75%	71%	71%
特异性 1	65%	46%	65%	57%	44%	49%	59%	56%	52%
截止值 2	3250	3250	3280	2440	2870	2460	3110	3720	2690
敏感性 2	80%	85%	83%	80%	85%	83%	81%	86%	86%
特异性 2	59%	44%	52%	43%	37%	39%	57%	50%	43%
截止值 3	2210	2200	2690	1740	2200	1740	1700	3250	1700
敏感性 3	90%	92%	91%	90%	92%	91%	94%	100%	93%
特异性 3	41%	27%	43%	27%	27%	22%	26%	44%	21%
截止值 4	3940	5270	4360	3940	5270	4360	3940	5270	4360
敏感性 4	63%	31%	65%	57%	31%	61%	50%	29%	50%
特异性 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
截止值 5	4960	6450	5580	4960	6450	5580	4960	6450	5580
敏感性 5	50%	23%	48%	47%	23%	43%	38%	29%	36%
特异性 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
截止值 6	6160	7760	6670	6160	7760	6670	6160	7760	6670
敏感性 6	33%	15%	35%	30%	15%	35%	25%	29%	21%
特异性 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR 四分位数 2	1.5	4.1	4.2	2.1	4.1	1.3	2.0	>2.0	0.98
p值	0.65	0.21	0.21	0.31	0.21	0.72	0.58	<0.56	0.98
OR 四分位数 2	0.25	0.45	0.45	0.50	0.45	0.28	0.18	>0.18	0.13
的95% CI	9.5	37	39	8.8	37	6.3	23	na	7.3

[0384]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
OR 四分位数 3	5.1	5.2	7.8	2.1	5.2	2.1	6.4	>3.1	2.7
p值	0.043	0.14	0.059	0.31	0.14	0.32	0.089	<0.33	0.25
OR 四分位数 3 的95% CI	1.1	0.59	0.93	0.50	0.59	0.49	0.75	>0.32	0.49
OR 四分位数 4	10	3.0	14	6.1	3.0	3.8	7.7	>2.0	2.6
p值	0.0027	0.34	0.014	0.0061	0.34	0.052	0.061	<0.57	0.27
OR 四分位数 4 的95% CI	2.2	0.31	1.7	1.7	0.31	0.99	0.91	>0.18	0.48
	46	30	110	22	30	15	64	na	14

[0385] 肿瘤坏死因子配体超家族成员10

[0386]

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	0.0363	0.348	0.0363	0.338	0.0363	0.336
平均值	4.58	11.4	4.58	10.8	4.58	1.86
标准偏差	13.0	31.2	13.0	31.3	13.0	2.64
p(t-检验)		0.032		0.048		0.40
最小值	0.0110	0.0159	0.0110	0.0159	0.0110	0.0159
最大值	92.3	134	92.3	134	92.3	8.63
n (样本)	222	30	222	30	222	16
n (患者)	222	30	222	30	222	16

[0387]

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	0.0410	0.0597	0.0410	0.0410	0.0410	0.636
平均值	5.75	2.45	5.75	2.45	5.75	2.67
标准偏差	16.4	3.54	16.4	3.54	16.4	3.52
p(t-检验)		0.47		0.47		0.62
最小值	0.0110	0.0159	0.0110	0.0159	0.0110	0.0159
最大值	159	9.58	159	9.58	159	8.63
n (样本)	379	13	379	13	379	7
n (患者)	379	13	379	13	379	7

[0388]

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	0.0439	1.51	0.0439	0.670	0.0439	0.336
平均值	5.67	17.5	5.67	13.4	5.67	1.74
标准偏差	15.3	37.7	15.3	35.4	15.3	2.70
p(t-检验)		0.0059		0.064		0.34
最小值	0.0110	0.0217	0.0110	0.0217	0.0110	0.0239
最大值	92.3	134	92.3	134	92.3	9.58
n (样本)	175	23	175	23	175	14
n (患者)	175	23	175	23	175	14

[0389]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.63	0.55	0.63	0.61	0.52	0.61	0.59	0.56	0.56
SE	0.057	0.084	0.066	0.058	0.082	0.066	0.077	0.11	0.082
p	0.020	0.51	0.050	0.047	0.84	0.10	0.24	0.60	0.49
n队列 1	222	379	175	222	379	175	222	379	175
n队列 2	30	13	23	30	13	23	16	7	14
截止值 1	0.0335	0.0257	0.0335	0.0285	0.0239	0.0335	0.0285	0.0392	0.0335
敏感性 1	70%	77%	74%	70%	85%	74%	75%	71%	71%
特异性 1	48%	31%	39%	41%	27%	39%	41%	49%	39%
截止值 2	0.0257	0.0239	0.0285	0.0239	0.0239	0.0285	0.0247	0.0217	0.0247
敏感性 2	80%	85%	83%	80%	85%	83%	81%	86%	86%
特异性 2	39%	27%	34%	39%	27%	34%	39%	20%	30%
截止值 3	0.0239	0.0217	0.0239	0.0239	0.0217	0.0239	0.0237	0.0147	0.0239
敏感性 3	90%	92%	91%	90%	92%	91%	94%	100%	93%
特异性 3	38%	20%	30%	38%	20%	30%	38%	8%	30%
截止值 4	0.775	1.53	1.42	0.775	1.53	1.42	0.775	1.53	1.42
敏感性 4	47%	38%	52%	47%	38%	43%	44%	43%	36%
特异性 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
截止值 5	4.08	5.16	4.69	4.08	5.16	4.69	4.08	5.16	4.69
敏感性 5	27%	23%	30%	23%	23%	22%	12%	29%	7%
特异性 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
截止值 6	11.8	16.4	15.0	11.8	16.4	15.0	11.8	16.4	15.0
敏感性 6	13%	0%	22%	10%	0%	13%	0%	0%	0%
特异性 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR 四分位数 2	12	1.5	4.5	6.5	2.0	4.5	4.1	0	>8.2
p值	0.021	0.65	0.067	0.019	0.42	0.067	0.21	na	<0.053
OR 四分位数2的	1.4	0.25	0.90	1.4	0.37	0.90	0.45	na	>0.97
95% CI	94	9.3	22	30	11	22	38	na	na
OR 四分位数 3	7.8	2.0	2.1	3.2	1.5	3.3	5.4	1.5	>3.2
p值	0.059	0.42	0.41	0.16	0.65	0.16	0.13	0.65	<0.32
OR 四分位数3的	0.92	0.37	0.36	0.62	0.25	0.63	0.61	0.25	>0.32
95% CI	65	11	12	17	9.3	17	47	9.3	na
OR 四分位数 4	15	2.0	5.2	6.5	2.0	3.8	6.4	0.99	>4.3
p值	0.011	0.42	0.043	0.019	0.42	0.11	0.089	0.99	<0.20
OR 四分位数4的	1.8	0.37	1.1	1.4	0.37	0.75	0.75	0.14	>0.46
95% CI	120	11	25	30	11	19	55	7.2	na

[0390] 表5:自队列1(进展未超越RIFLE阶段0的患者)所收集的EDTA样本与队列2在达到阶段R、I或F前的0、24小时和48小时自受试者所收集的EDTA样本中标记物浓度的比较。

[0391] 热休克70kDa蛋白1

[0392]

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	641	1370	641	1200	641	2350
平均值	1400	2760	1400	1990	1400	2240

[0393]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
标准偏差	2010	3320	2010	2130	2010	2100
p(t-检验)		0.057		0.25		0.26
最小值	0.288	0.288	0.288	128	0.288	54.3
最大值	10000	10700	10000	9450	10000	6660
n(样本)	54	14	54	24	54	9
n(患者)	53	14	53	24	53	9

[0394]

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	840	1950	840	1240	840	1720
平均值	1580	2450	1580	1240	1580	1470
标准偏差	2190	1690	2190	1030	2190	1030
p(t-检验)		0.50		0.83		0.93
最小值	0.288	1070	0.288	514	0.288	340
最大值	10700	4330	10700	1970	10700	2350
n(样本)	111	3	111	2	111	3
n(患者)	93	3	93	2	93	3

[0395]

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	641	1370	641	1220	641	963
平均值	1390	2740	1390	2040	1390	2010
标准偏差	1860	3550	1860	2110	1860	2200
p(t-检验)		0.073		0.18		0.38
最小值	0.288	0.288	0.288	128	0.288	54.3
最大值	10000	10700	10000	9450	10000	6660
n(样本)	48	12	48	25	48	9
n(患者)	44	12	44	25	44	9

[0396]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.61	0.75	0.58	0.66	0.59	0.66	0.65	0.62	0.59
SE	0.088	0.17	0.095	0.070	0.21	0.070	0.11	0.18	0.11
p	0.21	0.13	0.43	0.023	0.69	0.025	0.16	0.49	0.39
n队列 1	54	111	48	54	111	48	54	111	48
n队列 2	14	3	12	24	2	25	9	3	9
截止值 1	705	1000	387	837	507	837	500	336	310
敏感性 1	71%	100%	75%	71%	100%	72%	78%	100%	78%
特异性 1	54%	56%	42%	56%	41%	54%	44%	31%	38%
截止值 2	0.288	1000	0.288	514	507	664	310	336	248
敏感性 2	86%	100%	83%	83%	100%	80%	89%	100%	89%
特异性 2	4%	56%	4%	46%	41%	52%	37%	31%	29%
截止值 3	0	1000	0	310	507	310	48.9	336	48.9
敏感性 3	100%	100%	100%	92%	100%	92%	100%	100%	100%
特异性 3	0%	56%	0%	37%	41%	38%	11%	31%	12%
截止值 4	1370	1500	1500	1370	1500	1500	1370	1500	1500
敏感性 4	50%	67%	42%	46%	50%	48%	56%	67%	44%
特异性 4	70%	70%	71%	70%	70%	71%	70%	70%	71%

[0397]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
截止值 5	2700	2550	2700	2700	2550	2700	2700	2550	2700
敏感性 5	36%	33%	33%	21%	0%	24%	33%	0%	33%
特异性 5	81%	80%	81%	81%	80%	81%	81%	80%	81%
截止值 6	3540	3540	3630	3540	3540	3630	3540	3540	3630
敏感性 6	29%	33%	25%	12%	0%	12%	11%	0%	11%
特异性 6	91%	90%	92%	91%	90%	92%	91%	90%	92%
OR 四分位数 2	0.62	>0	0.62	3.6	>1.0	5.1	2.0	>1.0	3.5
p值	0.63	<na	0.63	0.15	<0.98	0.068	0.59	<1.0	0.30
OR 四分位数2的	0.090	>na	0.087	0.63	>0.062	0.89	0.16	>0.060	0.32
95% CI	4.3	na	4.3	21	na	29	25	na	39
OR 四分位数 3	1.0	>1.0	1.0	5.0	>0	6.4	0.93	>0	1.0
p值	1.0	<0.98	1.0	0.071	<na	0.036	0.96	<na	1.0
OR 四分位数3的	0.17	>0.062	0.17	0.87	>na	1.1	0.053	>na	0.056
95% CI	5.8	na	6.0	28	na	36	16	na	18
OR 四分位数 4	2.5	>2.1	1.5	7.0	>1.0	5.8	6.4	>2.1	4.7
p值	0.25	<0.56	0.67	0.026	<1.0	0.046	0.11	<0.56	0.19
OR 四分位数4的	0.52	>0.18	0.26	1.3	>0.060	1.0	0.65	>0.18	0.46
95% CI	13	na	8.0	38	na	33	63	na	49

[0398] 胰岛素样生长因子1受体

[0399]

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	0.0498	0.0502	0.0498	0.0556	0.0498	0.0331
平均值	0.207	0.622	0.207	0.470	0.207	0.899
标准偏差	0.797	3.22	0.797	2.43	0.797	4.04
p(t-检验)		0.28		0.38		0.15
最小值	9.84E-5	0.000208	9.84E-5	0.000211	9.84E-5	0.000208
最大值	6.23	18.2	6.23	14.8	6.23	19.4
n (样本)	79	32	79	37	79	23
n (患者)	70	32	70	37	70	23

[0400]

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	0.0498	0.0255	0.0498	0.0595	0.0498	0.0398
平均值	0.124	2.30	0.124	1.92	0.124	2.20
标准偏差	0.523	6.44	0.523	5.22	0.523	6.46
p(t-检验)		1.0E-5		1.4E-5		2.5E-5
最小值	9.84E-5	0.000208	9.84E-5	0.000211	9.84E-5	0.0214
最大值	6.23	18.2	6.23	14.8	6.23	19.4
n (样本)	187	8	187	8	187	9
n (患者)	126	8	126	8	126	9

[0401]

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	0.0498	0.0572	0.0498	0.0556	0.0498	0.0354
平均值	0.233	0.808	0.233	0.589	0.233	0.0641
标准偏差	0.851	3.96	0.851	3.27	0.851	0.126
p(t-检验)		0.25		0.39		0.42
最小值	0.000208	0.000208	0.000208	0.000211	0.000208	0.000208
最大值	6.23	21.0	6.23	20.5	6.23	0.543
n (样本)	69	28	69	39	69	17
n (患者)	57	28	57	39	57	17

[0402]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.48	0.34	0.51	0.55	0.50	0.55	0.40	0.49	0.38
SE	0.061	0.11	0.065	0.058	0.10	0.058	0.070	0.099	0.080
p	0.72	0.14	0.82	0.37	0.98	0.35	0.17	0.93	0.14
n队列 1	79	187	69	79	187	69	79	187	69
n队列 2	32	8	28	37	8	39	23	9	17
截止值 1	0.0219	0.0137	0.0398	0.0373	0.00497	0.0373	0.0212	0.0283	0.0212
敏感性 1	72%	75%	71%	73%	75%	74%	83%	78%	76%
特异性 1	28%	14%	46%	43%	9%	43%	24%	28%	23%
截止值 2	0.0178	0.000208	0.0212	0.0251	0.000211	0.0325	0.0212	0.0219	0.000224
敏感性 2	81%	88%	82%	81%	88%	82%	83%	89%	82%
特异性 2	20%	3%	23%	28%	5%	39%	24%	23%	7%
截止值 3	0.0134	0.000172	0.0134	0.00497	0.000208	0.0178	0.000208	0.0212	0.000208
敏感性 3	91%	100%	93%	92%	100%	92%	96%	100%	94%
特异性 3	16%	1%	14%	10%	3%	22%	3%	18%	3%
截止值 4	0.0839	0.0729	0.0839	0.0839	0.0729	0.0839	0.0839	0.0729	0.0839
敏感性 4	16%	12%	21%	27%	25%	26%	9%	33%	6%
特异性 4	73%	70%	72%	73%	70%	72%	73%	70%	72%
截止值 5	0.0986	0.0876	0.101	0.0986	0.0876	0.101	0.0986	0.0876	0.101
敏感性 5	12%	12%	14%	24%	25%	21%	9%	22%	6%
特异性 5	81%	80%	81%	81%	80%	81%	81%	80%	81%
截止值 6	0.135	0.133	0.176	0.135	0.133	0.176	0.135	0.133	0.176
敏感性 6	12%	12%	7%	14%	25%	5%	9%	11%	6%
特异性 6	91%	90%	91%	91%	90%	91%	91%	90%	91%
OR 四分位数 2	2.0	1.0	1.0	1.4	0	2.1	3.8	0.49	8.4
p值	0.24	1.0	1.0	0.56	na	0.24	0.13	0.57	0.060
OR 四分位数 2 的95% CI	0.62	0.061	0.27	0.44	na	0.62	0.69	0.043	0.91
OR 四分位数 3	1.5	2.0	2.1	1.9	0.98	3.2	6.4	2.1	6.2
p值	0.54	0.57	0.22	0.26	0.98	0.050	0.028	0.41	0.11
OR 四分位数 3 的95% CI	0.43	0.18	0.63	0.62	0.19	1.00	1.2	0.36	0.66
OR 四分位数 4	1.5	4.4	0.95	1.7	0.64	2.1	3.8	1.0	6.6
p值	0.49	0.20	0.94	0.39	0.63	0.24	0.13	1.0	0.10
OR 四分位数 4 的95% CI	0.45	0.47	0.26	0.53	0.10	0.62	0.69	0.14	0.70

[0403] 神经细胞黏附分子1

[0404]

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	183000	192000	183000	180000	183000	172000
平均值	191000	193000	191000	185000	191000	179000
标准偏差	79300	67000	79300	78800	79300	59800
p(t-检验)		0.83		0.64		0.48
最小值	1370	63300	1370	190	1370	49200
最大值	520000	371000	520000	506000	520000	297000
n (样本)	122	52	122	55	122	25
n (患者)	88	52	88	55	88	25

[0405]

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	181000	199000	181000	210000	181000	179000
平均值	184000	200000	184000	227000	184000	180000
标准偏差	70200	62800	70200	97800	70200	54800
p(t-检验)		0.38		0.030		0.87
最小值	190	118000	190	129000	190	108000
最大值	520000	316000	520000	506000	520000	280000
n (样本)	291	16	291	14	291	9
n (患者)	164	16	164	14	164	9

[0406]

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	180000	182000	180000	180000	180000	172000
平均值	189000	187000	189000	176000	189000	178000
标准偏差	81700	69000	81700	63300	81700	59400
p(t-检验)		0.92		0.32		0.57
最小值	1080	63300	1080	190	1080	49200
最大值	520000	371000	520000	337000	520000	297000
n (样本)	124	43	124	57	124	23
n (患者)	81	43	81	57	81	23

[0407]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.53	0.58	0.50	0.48	0.64	0.48	0.48	0.49	0.49
SE	0.048	0.077	0.051	0.047	0.082	0.047	0.064	0.099	0.066
p	0.59	0.30	0.98	0.72	0.098	0.63	0.71	0.90	0.84
n队列 1	122	291	124	122	291	124	122	291	124
n队列 2	52	16	43	55	14	57	25	9	23
截止值 1	152000	160000	141000	151000	175000	144000	147000	144000	147000
敏感性 1	71%	75%	72%	71%	71%	70%	72%	78%	74%
特异性 1	32%	37%	23%	32%	46%	25%	27%	26%	28%
截止值 2	134000	125000	130000	133000	164000	123000	125000	115000	125000
敏感性 2	81%	81%	81%	80%	86%	81%	80%	89%	83%
特异性 2	20%	17%	19%	20%	39%	12%	14%	14%	15%
截止值 3	106000	118000	105000	107000	133000	107000	115000	107000	115000
敏感性 3	90%	94%	91%	91%	93%	91%	92%	100%	91%
特异性 3	9%	14%	9%	10%	21%	10%	11%	11%	12%
截止值 4	212000	207000	209000	212000	207000	209000	212000	207000	209000
敏感性 4	31%	44%	33%	29%	50%	25%	32%	22%	35%
特异性 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%

[0408]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
截止值 5	227000	227000	228000	227000	227000	228000	227000	227000	228000
敏感性 5	25%	38%	21%	25%	43%	23%	32%	22%	35%
特异性 5	80%	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%
截止值 6	262000	262000	257000	262000	262000	257000	262000	262000	257000
敏感性 6	13%	12%	14%	7%	14%	9%	8%	11%	9%
特异性 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR 四分位数 2	0.87	0.48	0.66	0.75	2.1	1.1	0.32	1.0	0.21
p值	0.76	0.41	0.41	0.53	0.41	0.77	0.11	1.0	0.058
OR 四分位数 2	0.34	0.085	0.24	0.30	0.37	0.47	0.078	0.14	0.041
的95% CI	2.2	2.7	1.8	1.9	12	2.8	1.3	7.3	1.1
OR 四分位数 3	0.89	0.99	0.86	0.75	1.0	0.74	0.85	1.5	0.85
p值	0.81	0.98	0.75	0.53	1.0	0.52	0.77	0.65	0.77
OR 四分位数 3	0.35	0.24	0.33	0.30	0.14	0.29	0.27	0.25	0.27
的95% CI	2.3	4.1	2.2	1.9	7.3	1.9	2.6	9.4	2.6
OR 四分位数 4	1.2	1.5	0.86	1.1	3.1	1.4	0.88	1.0	0.72
p值	0.70	0.53	0.75	0.76	0.17	0.46	0.82	1.0	0.59
OR 四分位数 4	0.48	0.41	0.33	0.48	0.61	0.58	0.28	0.14	0.22
的95% CI	2.9	5.6	2.2	2.7	16	3.3	2.7	7.3	2.3

[0409]

肿瘤坏死因子配体超家族成员10

[0410]

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	0.0228	0.0313	0.0228	0.0239	0.0228	0.0313
平均值	8.36	2.81	8.36	4.03	8.36	6.36
标准偏差	43.2	6.38	43.2	9.01	43.2	14.2
p(t-检验)		0.40		0.54		0.85
最小值	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162
最大值	292	31.9	292	35.0	292	44.8
n(样本)	95	43	95	39	95	17
n(患者)	69	43	69	39	69	17

[0411]

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	0.0313	0.0315	0.0313	0.0228	0.0313	4.67
平均值	6.23	2.84	6.23	5.61	6.23	13.8
标准偏差	29.8	9.15	29.8	11.2	29.8	18.7
p(t-检验)		0.70		0.93		0.45
最小值	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162
最大值	292	31.9	292	35.0	292	44.8
n(样本)	223	12	223	18	223	9
n(患者)	138	12	138	18	138	9

[0412]

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	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313
平均值	9.24	2.29	9.24	4.53	9.24	0.671
标准偏差	42.8	4.74	42.8	16.5	42.8	2.10
p(t-检验)		0.32		0.51		0.46
最小值	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162

[0413]

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
最大值	292	16.7	292	98.4	292	7.88
n (样本)	98	38	98	39	98	14
n (患者)	67	38	67	39	67	14

[0414]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.51	0.49	0.47	0.52	0.44	0.47	0.65	0.70	0.49
SE	0.053	0.086	0.056	0.055	0.073	0.055	0.077	0.099	0.083
p	0.82	0.90	0.54	0.69	0.41	0.55	0.051	0.043	0.94
n队列 1	95	223	98	95	223	98	95	223	98
n队列 2	43	12	38	39	18	39	17	9	14
截止值 1	0.0162	0.0205	0.0197	0.0197	0.0162	0.0197	0.0247	0.0313	0.0269
敏感性 1	81%	75%	71%	79%	83%	77%	88%	78%	79%
特异性 1	15%	24%	21%	25%	13%	21%	53%	54%	47%
截止值 2	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162	0.0247	0.0205	0.0197
敏感性 2	81%	83%	82%	85%	83%	82%	88%	89%	86%
特异性 2	15%	13%	10%	15%	13%	10%	53%	24%	21%
截止值 3	0	0	0	0	0	0	0.0162	0	0.0162
敏感性 3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	94%	100%	93%
特异性 3	0%	0%	0%	0%	0%	0%	15%	0%	10%
截止值 4	0.0317	0.171	0.0363	0.0317	0.171	0.0363	0.0317	0.171	0.0363
敏感性 4	30%	25%	26%	28%	22%	26%	41%	56%	14%
特异性 4	73%	70%	71%	73%	70%	71%	73%	70%	71%
截止值 5	0.328	3.32	1.53	0.328	3.32	1.53	0.328	3.32	1.53
敏感性 5	30%	8%	21%	28%	22%	21%	35%	56%	7%
特异性 5	80%	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%
截止值 6	4.64	10.8	7.32	4.64	10.8	7.32	4.64	10.8	7.32
敏感性 6	19%	8%	16%	21%	22%	10%	29%	33%	7%
特异性 6	91%	90%	91%	91%	90%	91%	91%	90%	91%
OR 四分位数 2	0.54	2.1	0.85	1.1	0.75	0.90	1.6	1.0	2.2
p值	0.26	0.41	0.78	0.85	0.71	0.85	0.64	1.0	0.40
OR 四分位数 2	0.19	0.36	0.28	0.38	0.16	0.31	0.24	0.061	0.36
的95% CI	1.6	12	2.6	3.2	3.5	2.6	10	16	13
OR 四分位数 3	0.76	1.5	0.85	1.0	1.3	0.77	2.8	2.0	3.5
p值	0.60	0.65	0.78	1.0	0.71	0.63	0.24	0.57	0.14
OR 四分位数 3	0.28	0.25	0.28	0.34	0.33	0.26	0.50	0.18	0.65
的95% CI	2.1	9.5	2.6	3.0	5.1	2.3	16	23	19
OR 四分位数 4	1.1	1.6	1.7	1.3	1.6	1.4	4.3	5.4	1.0
p值	0.87	0.64	0.30	0.65	0.49	0.55	0.086	0.13	1.0
OR 四分位数 4	0.41	0.25	0.61	0.45	0.42	0.49	0.81	0.61	0.13
的95% CI	2.9	9.7	4.8	3.6	5.9	3.8	23	48	7.6

[0415] 髓样分化初级应答蛋白MyD88

[0416]

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	0.000368	0.000245	0.000368	0.000368	0.000368	0.000457
平均值	0.00255	0.00199	0.00255	0.000350	0.00255	0.00458
标准偏差	0.0181	0.00785	0.0181	9.42E-5	0.0181	0.0138
p(t-检验)		0.86		0.46		0.72
最小值	0.000224	0.000224	0.000224	0.000224	0.000224	0.000224
最大值	0.171	0.0441	0.171	0.000457	0.171	0.0463

[0417]

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
n(样本)	90	33	90	37	90	11
n(患者)	63	33	63	37	63	11

[0418]

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	0.000368	0.000245	0.000368	0.000224	0.000368	0.000457
平均值	0.00184	0.000291	0.00184	0.000301	0.00184	0.000368
标准偏差	0.0129	8.43E-5	0.0129	0.000121	0.0129	0.000122
p(t-检验)		0.72		0.77		0.80
最小值	0.000126	0.000224	0.000126	0.000224	0.000126	0.000224
最大值	0.171	0.000457	0.171	0.000457	0.171	0.000457
n(样本)	202	9	202	6	202	5
n(患者)	121	9	121	6	121	5

[0419]

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	0.000332	0.000245	0.000332	0.000368	0.000332	0.000457
平均值	0.00450	0.00230	0.00450	0.000348	0.00450	0.00456
标准偏差	0.0265	0.00850	0.0265	9.37E-5	0.0265	0.0138
p(t-检验)		0.67		0.34		0.99
最小值	0.000224	0.000224	0.000224	0.000224	0.000224	0.000224
最大值	0.194	0.0441	0.194	0.000457	0.194	0.0463
n(样本)	94	28	94	38	94	11
n(患者)	58	28	58	38	58	11

[0420]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.42	0.40	0.45	0.53	0.36	0.55	0.71	0.60	0.68
SE	0.059	0.10	0.063	0.057	0.12	0.056	0.091	0.14	0.093
p	0.17	0.35	0.44	0.63	0.26	0.34	0.022	0.47	0.053
n队列 1	90	202	94	90	202	94	90	202	94
n队列 2	33	9	28	37	6	38	11	5	11
截止值 1	0	0.000224	0	0.000224	0.000126	0.000224	0.000296	0.000224	0.000296
敏感性 1	100%	78%	100%	81%	100%	84%	91%	80%	82%
特异性 1	0%	24%	0%	21%	0%	24%	43%	24%	50%
截止值 2	0	0.000126	0	0.000224	0.000126	0.000224	0.000296	0.000224	0.000296
敏感性 2	100%	100%	100%	81%	100%	84%	91%	80%	82%
特异性 2	0%	0%	0%	21%	0%	24%	43%	24%	50%
截止值 3	0	0.000126	0	0	0.000126	0	0.000296	0.000126	0.000224
敏感性 3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	91%	100%	91%
特异性 3	0%	0%	0%	0%	0%	0%	43%	0%	24%
截止值 4	0.000368	0.000368	0.000368	0.000368	0.000368	0.000368	0.000368	0.000368	0.000368
敏感性 4	18%	11%	18%	32%	33%	32%	64%	60%	55%
特异性 4	71%	72%	72%	71%	72%	72%	71%	72%	72%
截止值 5	0.000457	0.000457	0.000457	0.000457	0.000457	0.000457	0.000457	0.000457	0.000457
敏感性 5	6%	0%	7%	0%	0%	0%	9%	0%	9%
特异性 5	96%	96%	95%	96%	96%	95%	96%	96%	95%
截止值 6	0.000457	0.000457	0.000457	0.000457	0.000457	0.000457	0.000457	0.000457	0.000457
敏感性 6	6%	0%	7%	0%	0%	0%	9%	0%	9%
特异性 6	96%	96%	95%	96%	96%	95%	96%	96%	95%
OR 四分位数 2	1.5	0	1.9	1.5	0	1.2	0	0.98	1.0

[0421]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
的95% CI	0.52	na	0.32	0.46	na	0.78	na	0.99	1.0
	0.42	na	0.54	0.51	na	0.39	na	0.060	0.059
	5.4	na	6.6	4.5	na	3.5	na	16	17
OR 四分位数 3	2.5	6.6	1.8	1.3	0	1.6	11	0.98	3.3
p值	0.14	0.085	0.35	0.63	na	0.42	0.029	0.99	0.32
OR 四分位数 3	0.73	0.77	0.52	0.44	na	0.53	1.3	0.060	0.32
的95% CI	8.4	57	6.3	3.9	na	4.6	99	16	34
OR 四分位数 4	3.0	2.1	1.6	0.96	2.1	1.4	2.0	2.0	7.1
p值	0.075	0.55	0.48	0.94	0.41	0.58	0.58	0.58	0.079
OR 四分位数 4	0.90	0.18	0.44	0.31	0.36	0.46	0.17	0.18	0.80
的95% CI	10	24	5.7	3.0	12	4.0	24	23	64

[0422] 表6: 自队列1(进展未超越RIFLE阶段0或R的患者)所收集的EDTA样本与队列2在达到阶段I或F前的0、24小时和48小时自受试者所收集的EDTA样本中标记物浓度的比较。

[0423] 热休克70kDa蛋白1

[0424]

sCr或UO	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
中值	934	840	934	928
平均值	1680	957	1680	967
标准偏差	2210	694	2210	860
p(t-检验)		0.33		0.44
最小值	0.288	16.7	0.288	0.288
最大值	10700	2280	10700	1970
n(样本)	113	9	113	6
n(患者)	92	9	92	6

[0425]

仅UO	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
中值	934	840	934	336
平均值	1650	957	1650	817
标准偏差	2190	694	2190	870
p(t-检验)		0.35		0.40
最小值	0.288	16.7	0.288	0.288
最大值	10700	2280	10700	1970
n(样本)	99	9	99	5
n(患者)	77	9	77	5

[0426]

	AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.46	nd	0.47	0.44	nd	0.39
SE	0.10	nd	0.10	0.12	nd	0.14
p	0.73	nd	0.75	0.66	nd	0.44
n队列 1	113	nd	99	113	nd	99
n队列 2	9	nd	9	6	nd	5

[0427]

	AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
截止值 1	705	nd	664	252	nd	252
敏感性 1	78%	nd	78%	83%	nd	80%
特异性 1	44%	nd	44%	23%	nd	25%
截止值 2	114	nd	114	252	nd	252
敏感性 2	89%	nd	89%	83%	nd	80%
特异性 2	15%	nd	16%	23%	nd	25%
截止值 3	4.58	nd	4.58	0	nd	0
敏感性 3	100%	nd	100%	100%	nd	100%
特异性 3	6%	nd	7%	0%	nd	0%
截止值 4	1620	nd	1610	1620	nd	1610
敏感性 4	11%	nd	11%	33%	nd	20%
特异性 4	71%	nd	71%	71%	nd	71%
截止值 5	2930	nd	2930	2930	nd	2930
敏感性 5	0%	nd	0%	0%	nd	0%
特异性 5	81%	nd	81%	81%	nd	81%
截止值 6	3970	nd	4330	3970	nd	4330
敏感性 6	0%	nd	0%	0%	nd	0%
特异性 6	90%	nd	91%	90%	nd	91%
OR 四分位数 2	3.3	nd	3.2	2.1	nd	>2.2
p值	0.31	nd	0.32	0.56	nd	<0.54
OR 四分位数2的	0.33	nd	0.32	0.18	nd	>0.18
95% CI	34	nd	33	24	nd	na
OR 四分位数 3	3.2	nd	3.2	1.0	nd	>2.2
p值	0.32	nd	0.32	1.0	nd	<0.54
OR 四分位数3的	0.32	nd	0.32	0.060	nd	>0.18
95% CI	33	nd	33	17	nd	na
OR 四分位数 4	2.1	nd	2.1	2.1	nd	>1.0
p值	0.54	nd	0.56	0.54	nd	<0.98
OR 四分位数4的	0.18	nd	0.18	0.18	nd	>0.062
95% CI	25	nd	24	25	nd	na

[0428]

胰岛素样生长因子1受体

[0429]

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	0.0484	0.0572	0.0484	0.0619	0.0484	0.0426
平均值	0.346	2.67	0.346	0.938	0.346	1.38
标准偏差	2.22	6.87	2.22	3.58	2.22	5.00
p(t-检验)		0.017		0.32		0.13
最小值	9.84E-5	0.0144	9.84E-5	0.000211	9.84E-5	0.000211
最大值	21.0	18.2	21.0	14.8	21.0	19.4
n(样本)	183	7	183	17	183	15
n(患者)	122	7	122	17	122	15

[0430]

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	0.0498	0.0888	0.0498	7.45	0.0498	0.0596
平均值	0.300	6.12	0.300	7.45	0.300	4.90
标准偏差	2.01	10.5	2.01	10.4	2.01	9.70

[0431]

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
p(t-检验)		1.2E-5		3.9E-6		9.6E-5
最小值	9.84E-5	0.0144	9.84E-5	0.0742	9.84E-5	0.0214
最大值	21.0	18.2	21.0	14.8	21.0	19.4
n (样本)	222	3	222	2	222	4
n (患者)	145	3	145	2	145	4

[0432]

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	0.0498	0.0572	0.0498	0.0572	0.0498	0.0449
平均值	0.393	0.0892	0.393	0.0668	0.393	0.102
标准偏差	2.37	0.0767	2.37	0.0525	2.37	0.149
p(t-检验)		0.80		0.57		0.67
最小值	0.000208	0.0390	0.000208	0.000211	0.000208	0.000211
最大值	21.0	0.204	21.0	0.192	21.0	0.543
n (样本)	159	4	159	17	159	12
n (患者)	102	4	102	17	102	12

[0433]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.65	0.65	0.62	0.60	0.85	0.54	0.54	0.59	0.52
SE	0.11	0.17	0.15	0.075	0.17	0.075	0.079	0.15	0.088
p	0.19	0.38	0.42	0.17	0.038	0.61	0.58	0.55	0.80
n队列 1	183	222	159	183	222	159	183	222	159
n队列 2	7	3	4	17	2	17	15	4	12
截止值 1	0.0556	0.0137	0.0556	0.0407	0.0729	0.0373	0.0219	0.0390	0.0219
敏感性 1	71%	100%	75%	71%	100%	71%	73%	75%	75%
特异性 1	60%	15%	57%	44%	72%	40%	25%	41%	23%
截止值 2	0.0373	0.0137	0.0373	0.0297	0.0729	0.0253	0.0212	0.0212	0.0212
敏感性 2	86%	100%	100%	82%	100%	82%	93%	100%	92%
特异性 2	42%	15%	40%	33%	72%	25%	21%	20%	18%
截止值 3	0.0137	0.0137	0.0373	0.00949	0.0729	0.00497	0.0212	0.0212	0.0212
敏感性 3	100%	100%	100%	94%	100%	94%	93%	100%	92%
特异性 3	15%	15%	40%	11%	72%	9%	21%	20%	18%
截止值 4	0.0692	0.0699	0.0729	0.0692	0.0699	0.0729	0.0692	0.0699	0.0729
敏感性 4	43%	67%	25%	41%	100%	35%	40%	50%	42%
特异性 4	71%	71%	70%	71%	71%	70%	71%	71%	70%
截止值 5	0.0839	0.0839	0.0839	0.0839	0.0839	0.0839	0.0839	0.0839	0.0839
敏感性 5	43%	67%	25%	29%	50%	29%	33%	25%	33%
特异性 5	80%	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%
截止值 6	0.129	0.133	0.134	0.129	0.133	0.134	0.129	0.133	0.134
敏感性 6	29%	33%	25%	18%	50%	12%	20%	25%	17%
特异性 6	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%	90%	91%
OR 四分位数 2	0.98	0	>1.0	2.1	>0	1.4	1.2	0.98	1.3
p值	0.99	na	<1.0	0.41	<na	0.69	0.75	0.99	0.72
OR 四分位数2的	0.059	na	>0.060	0.36	>na	0.29	0.32	0.060	0.28
95% CI	16	na	na	12	na	6.5	5.0	16	6.4
OR 四分位数 3	2.0	0	>2.1	2.7	>1.0	1.8	0.23	1.0	0.31
p值	0.56	na	<0.56	0.26	<0.99	0.46	0.20	1.0	0.32
OR 四分位数3的	0.18	na	>0.18	0.49	>0.062	0.39	0.025	0.061	0.031
95% CI	23	na	na	14	na	7.8	2.2	16	3.1
OR 四分位数 4	3.1	2.0	>1.0	3.3	>1.0	1.8	1.2	0.98	1.3
p值	0.34	0.58	<1.0	0.16	<0.99	0.46	0.75	0.99	0.72
	0.31	0.18	>0.060	0.63	>0.062	0.39	0.32	0.060	0.28

[0434]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
OR, 四分位数4的95% CI	31	23	na	17	na	7.8	5.0	16	6.4

[0435] 神经细胞黏附分子1

[0436]

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	184000	178000	184000	185000	184000	156000
平均值	189000	187000	189000	191000	189000	158000
标准偏差	70300	63200	70300	93000	70300	51300
p(t-检验)		0.90		0.91		0.060
最小值	791	93200	791	190	791	49200
最大值	520000	316000	520000	506000	520000	280000
n (样本)	285	16	285	28	285	19
n (患者)	163	16	163	28	163	19

[0437]

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	181000	243000	181000	232000	181000	175000
平均值	184000	236000	184000	295000	184000	190000
标准偏差	68800	73300	68800	135000	68800	53400
p(t-检验)		0.14		5.0E-4		0.86
最小值	190	140000	190	160000	190	140000
最大值	520000	316000	520000	506000	520000	280000
n (样本)	356	4	356	5	356	5
n (患者)	197	4	197	5	197	5

[0438]

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	183000	172000	183000	177000	183000	156000
平均值	188000	168000	188000	169000	188000	155000
标准偏差	72400	51800	72400	65000	72400	47600
p(t-检验)		0.32		0.19		0.058
最小值	791	93200	791	190	791	49200
最大值	520000	282000	520000	331000	520000	230000
n (样本)	261	13	261	26	261	17
n (患者)	143	13	143	26	143	17

[0439]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.49	0.73	0.41	0.48	0.79	0.43	0.36	0.51	0.36
SE	0.075	0.15	0.085	0.058	0.12	0.061	0.070	0.13	0.074
p	0.92	0.12	0.29	0.79	0.015	0.25	0.041	0.91	0.052
n队列 1	285	356	261	285	356	261	285	356	261
n队列 2	16	4	13	28	5	26	19	5	17
截止值 1	152000	230000	133000	158000	230000	130000	139000	166000	144000
敏感性 1	75%	75%	77%	71%	80%	73%	74%	80%	71%
特异性 1	30%	81%	21%	32%	81%	19%	21%	41%	26%
截止值 2	133000	140000	121000	125000	230000	121000	107000	166000	107000

[0440]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
	81%	100%	85%	82%	80%	81%	84%	80%	82%
	19%	24%	14%	14%	14%	14%	8%	41%	9%
截止值 3	95600	140000	95600	91800	160000	91800	91800	140000	91800
敏感性 3	94%	100%	92%	93%	100%	92%	95%	100%	94%
特异性 3	6%	24%	6%	5%	37%	5%	5%	24%	5%
截止值 4	214000	207000	214000	214000	207000	214000	214000	207000	214000
敏感性 4	25%	75%	8%	29%	80%	19%	11%	20%	12%
特异性 4	70%	71%	70%	70%	71%	70%	70%	71%	70%
截止值 5	233000	228000	233000	233000	228000	233000	233000	228000	233000
敏感性 5	19%	75%	8%	14%	80%	12%	5%	20%	0%
特异性 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
截止值 6	266000	262000	265000	266000	262000	265000	266000	262000	265000
敏感性 6	12%	25%	8%	11%	40%	4%	5%	20%	0%
特异性 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR 四分位数 2	0.75	0	3.1	1.0	>1.0	2.1	2.1	2.0	1.5
p值	0.71	na	0.33	0.98	<0.99	0.24	0.41	0.57	0.64
OR 四分位数2的	0.16	na	0.32	0.34	>0.062	0.61	0.37	0.18	0.25
95% CI	3.5	na	31	3.0	na	7.4	12	23	9.5
OR 四分位数 3	1.3	0	5.3	0.86	>0	1.3	3.8	1.0	3.8
p值	0.72	na	0.13	0.79	<na	0.73	0.11	1.0	0.11
OR 四分位数3的	0.33	na	0.60	0.27	>na	0.33	0.75	0.062	0.76
95% CI	5.0	na	47	2.7	na	4.9	19	16	19
OR 四分位数 4	1.0	3.1	4.2	1.2	>4.1	2.5	3.2	0.99	2.7
p值	0.98	0.34	0.20	0.77	<0.21	0.15	0.17	0.99	0.25
OR 四分位数4的	0.24	0.31	0.46	0.40	>0.45	0.72	0.62	0.061	0.50
95% CI	4.2	30	39	3.4	na	8.4	16	16	14

[0441] 髓样分化初级应答蛋白MyD88

[0442]

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	0.000368	0.000245	0.000368	0.000368	0.000368	0.000368
平均值	0.00279	0.000236	0.00279	0.000326	0.00279	0.000351
标准偏差	0.0186	1.14E-5	0.0186	9.54E-5	0.0186	0.000109
p(t-检验)		0.68		0.59		0.70
最小值	0.000126	0.000224	0.000126	0.000224	0.000126	0.000224
最大值	0.194	0.000245	0.194	0.000457	0.194	0.000457
n (样本)	203	9	203	17	203	9
n (患者)	120	9	120	17	120	9

[0443]

仅sCr	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	nd	nd	nd	nd	0.000368	0.000340
平均值	nd	nd	nd	nd	0.00235	0.000340
标准偏差	nd	nd	nd	nd	0.0169	0.000165
p(t-检验)	nd	nd	nd	nd		0.87
最小值	nd	nd	nd	nd	0.000126	0.000224
最大值	nd	nd	nd	nd	0.194	0.000457
n (样本)	nd	nd	nd	nd	246	2
n (患者)	nd	nd	nd	nd	142	2

[0444]

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	0.000368	0.000245	0.000368	0.000368	0.000368	0.000307
平均值	0.00296	0.000236	0.00296	0.000326	0.00296	0.000337
标准偏差	0.0193	1.14E-5	0.0193	9.54E-5	0.0193	0.000108
p(t-检验)		0.67		0.57		0.70
最小值	0.000126	0.000224	0.000126	0.000224	0.000126	0.000224
最大值	0.194	0.000245	0.194	0.000457	0.194	0.000457
n (样本)	189	9	189	17	189	8
n (患者)	106	9	106	17	106	8

[0445]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.24	nd	0.25	0.47	nd	0.48	0.56	0.48	0.54
SE	0.095	nd	0.096	0.074	nd	0.074	0.10	0.21	0.11
p	0.0060	nd	0.0098	0.73	nd	0.82	0.54	0.94	0.74
n队列 1	203	nd	189	203	nd	189	203	246	189
n队列 2	9	nd	9	17	nd	17	9	2	8
截止值 1	0.000126	nd	0.000126	0.000224	nd	0.000224	0.000224	0.000126	0.000224
敏感性 1	100%	nd	100%	76%	nd	76%	89%	100%	88%
特异性 1	0%	nd	1%	23%	nd	24%	23%	0%	24%
截止值 2	0.000126	nd	0.000126	0.000126	nd	0.000126	0.000224	0.000126	0.000224
敏感性 2	100%	nd	100%	100%	nd	100%	89%	100%	88%
特异性 2	0%	nd	1%	0%	nd	1%	23%	0%	24%
截止值 3	0.000126	nd	0.000126	0.000126	nd	0.000126	0.000126	0.000126	0.000126
敏感性 3	100%	nd	100%	100%	nd	100%	100%	100%	100%
特异性 3	0%	nd	1%	0%	nd	1%	0%	0%	1%
截止值 4	0.000368	nd	0.000368	0.000368	nd	0.000368	0.000368	0.000368	0.000368
敏感性 4	0%	nd	0%	24%	nd	24%	44%	50%	38%
特异性 4	71%	nd	71%	71%	nd	71%	71%	73%	71%
截止值 5	0.000457	nd	0.000457	0.000457	nd	0.000457	0.000457	0.000457	0.000457
敏感性 5	0%	nd	0%	0%	nd	0%	0%	0%	0%
特异性 5	96%	nd	95%	96%	nd	95%	96%	96%	95%
截止值 6	0.000457	nd	0.000457	0.000457	nd	0.000457	0.000457	0.000457	0.000457
敏感性 6	0%	nd	0%	0%	nd	0%	0%	0%	0%
特异性 6	96%	nd	95%	96%	nd	95%	96%	96%	95%
OR 四分位数 2	>0	nd	>0	0.32	nd	1.3	4.2	0	3.1
p值	<na	nd	<na	0.33	nd	0.70	0.20	na	0.33
OR 四分位数 2	>na	nd	>na	0.032	nd	0.33	0.46	na	0.31
的95% CI	na	nd	na	3.2	nd	5.2	39	na	31
OR 四分位数 3	>5.5	nd	>5.6	3.4	nd	1.0	0	0	1.0
p值	<0.12	nd	<0.12	0.080	nd	1.0	na	na	1.0
OR 四分位数 3	>0.62	nd	>0.63	0.87	nd	0.24	na	na	0.061
的95% CI	na	nd	na	13	nd	4.2	na	na	16
OR 四分位数 4	>4.3	nd	>4.4	1.4	nd	1.0	4.2	1.0	3.1
p值	<0.20	nd	<0.19	0.70	nd	0.98	0.20	1.0	0.34
OR 四分位数 4	>0.47	nd	>0.48	0.29	nd	0.24	0.46	0.061	0.31
的95% CI	na	nd	na	6.4	nd	4.3	39	16	31

[0446] 表7:在到达阶段R的12小时内自队列1(到达但进展未超越RIFLE阶段R的患者)与自队列2(到达RIFLE阶段I或F的患者)所收集的EDTA样本中标记物浓度的比较。

[0447] 胰岛素样生长因子1受体

[0448]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	0.0447	0.0717	nd	nd	0.0478	0.0804
平均值	0.574	0.103	nd	nd	0.707	0.0835
标准偏差	3.27	0.114	nd	nd	3.71	0.0515
p(t-检验)		0.62	nd	nd		0.62
最小值	0.000208	0.0214	nd	nd	0.000208	0.0214
最大值	20.5	0.432	nd	nd	21.0	0.192
n (样本)	39	12	nd	nd	32	9
n (患者)	39	12	nd	nd	32	9

[0449]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.66	nd	0.71
SE	0.095	nd	0.11
p	0.088	nd	0.047
n 队列 1	39	nd	32
n 队列 2	12	nd	9
截止值 1	0.0331	nd	0.0545
敏感性 1	75%	nd	78%
特异性 1	31%	nd	59%
截止值 2	0.0292	nd	0.0214
敏感性 2	83%	nd	89%
特异性 2	28%	nd	25%
截止值 3	0.0214	nd	0.0179
敏感性 3	92%	nd	100%
特异性 3	26%	nd	19%
截止值 4	0.0608	nd	0.0608
敏感性 4	58%	nd	67%
特异性 4	72%	nd	72%
截止值 5	0.0692	nd	0.0668
敏感性 5	50%	nd	67%
特异性 5	82%	nd	81%
截止值 6	0.0945	nd	0.0839
敏感性 6	33%	nd	44%
特异性 6	92%	nd	91%
OR 四分位数 2	0.91	nd	0
p值	0.93	nd	na
OR 四分位数 2 的	0.11	nd	na
95% CI	7.7	nd	na
OR 四分位数 3	0.91	nd	1.0
p值	0.93	nd	1.0
OR 四分位数 3 的	0.11	nd	0.11
95% CI	7.7	nd	8.9
OR 四分位数 4	4.3	nd	3.3
p值	0.13	nd	0.23
OR 四分位数 4 的	0.66	nd	0.47
95% CI	28	nd	23

[0450] 肿瘤坏死因子配体超家族成员10

[0451]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	0.0315	0.0228	nd	nd	0.0315	0.0228
平均值	6.86	1.36	nd	nd	2.72	1.74
标准偏差	27.8	5.65	nd	nd	5.07	6.41
p(t-检验)		0.41	nd	nd		0.58
最小值	0.0162	0.0162	nd	nd	0.0162	0.0162
最大值	172	24.0	nd	nd	16.7	24.0
n (样本)	38	18	nd	nd	32	14
n (患者)	38	18	nd	nd	32	14

[0452]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.28	nd	0.29
SE	0.078	nd	0.088
p	0.0054	nd	0.017
n队列 1	38	nd	32
n队列 2	18	nd	14
截止值 1	0.0197	nd	0.0197
敏感性 1	72%	nd	71%
特异性 1	18%	nd	16%
截止值 2	0	nd	0
敏感性 2	100%	nd	100%
特异性 2	0%	nd	0%
截止值 3	0	nd	0
敏感性 3	100%	nd	100%
特异性 3	0%	nd	0%
截止值 4	0.601	nd	0.444
敏感性 4	6%	nd	7%
特异性 4	71%	nd	72%
截止值 5	6.98	nd	6.98
敏感性 5	6%	nd	7%
特异性 5	82%	nd	81%
截止值 6	13.4	nd	10.8
敏感性 6	6%	nd	7%
特异性 6	92%	nd	91%
OR 四分位数 2	2.2	nd	0.50
p值	0.55	nd	0.59
OR 四分位数2的95% CI	0.17	nd	0.039
	27	nd	6.4
OR 四分位数 3	17	nd	5.0
p值	0.015	nd	0.096
OR 四分位数3的95% CI	1.8	nd	0.75
	170	nd	33
OR 四分位数 4	13	nd	4.2
p值	0.028	nd	0.15
OR 四分位数4的95% CI	1.3	nd	0.61
	130	nd	29

[0453] 表8:自队列1(进展未超越RIFLE阶段0的患者)所收集的EDTA样本中最大标记物浓度与队列2在招募与到达阶段F前的0、24小时、和48小时期间自受试者所收集的EDTA样本中最大值的比较。

[0454] 热休克70kDa蛋白1

[0455]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	618	2280	618	2280
平均值	1400	2650	1400	2650
标准偏差	2030	2030	2030	2030
p(t-检验)		0.30		0.30
最小值	0.288	840	0.288	840
最大值	10000	4840	10000	4840
n (样本)	53	3	53	3
n (患者)	53	3	53	3

[0456]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	641	1560	641	1560
平均值	1410	1560	1410	1560
标准偏差	1930	1020	1930	1020
p(t-检验)		0.92		0.92
最小值	0.288	840	0.288	840
最大值	10000	2280	10000	2280
n (样本)	44	2	44	2
n (患者)	44	2	44	2

[0457]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.77	nd	0.66	0.77	nd	0.66
SE	0.16	nd	0.22	0.16	nd	0.22
p	0.093	nd	0.46	0.093	nd	0.46
n队列 1	53	nd	44	53	nd	44
n队列 2	3	nd	2	3	nd	2
截止值 1	837	nd	837	837	nd	837
敏感性 1	100%	nd	100%	100%	nd	100%
特异性 1	57%	nd	55%	57%	nd	55%
截止值 2	837	nd	837	837	nd	837
敏感性 2	100%	nd	100%	100%	nd	100%
特异性 2	57%	nd	55%	57%	nd	55%
截止值 3	837	nd	837	837	nd	837
敏感性 3	100%	nd	100%	100%	nd	100%
特异性 3	57%	nd	55%	57%	nd	55%
截止值 4	1370	nd	1370	1370	nd	1370
敏感性 4	67%	nd	50%	67%	nd	50%
特异性 4	72%	nd	70%	72%	nd	70%
截止值 5	2700	nd	2860	2700	nd	2860

[0458]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
	33%	nd	0%	33%	nd	0%
	81%	nd	82%	81%	nd	82%
截止值 6	3540	nd	3630	3540	nd	3630
敏感性 6	33%	nd	0%	33%	nd	0%
特异性 6	91%	nd	91%	91%	nd	91%
OR 四分	>0	nd	>0	>0	nd	>0
位数 2	<na	nd	<na	<na	nd	<na
p值	>na	nd	>na	>na	nd	>na
OR 四分	na	nd	na	na	nd	na
位数 2 的						
95% CI						
OR 四分	>1.1	nd	>1.1	>1.1	nd	>1.1
位数 3	<0.96	nd	<0.95	<0.96	nd	<0.95
p值	>0.061	nd	>0.060	>0.061	nd	>0.060
OR 四分	na	nd	na	na	nd	na
位数 3 的						
95% CI						
OR 四分	>2.3	nd	>1.0	>2.3	nd	>1.0
位数 4	<0.51	nd	<1.0	<0.51	nd	<1.0
p值	>0.19	nd	>0.055	>0.19	nd	>0.055
OR 四分	na	nd	na	na	nd	na
位数 4 的						
95% CI						

[0459]

神经细胞黏附分子1

[0460]

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	184000	172000	184000	172000	184000	167000
平均值	188000	180000	188000	177000	188000	165000
标准偏差	79000	49600	79000	44400	79000	20800
p(t-检验)		0.78		0.69		0.57
最小值	1370	111000	1370	111000	1370	140000
最大值	520000	256000	520000	245000	520000	187000
n(样本)	88	8	88	8	88	4
n(患者)	88	8	88	8	88	4

[0461]

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	181000	177000	181000	177000	181000	167000
平均值	187000	188000	187000	181000	187000	165000
标准偏差	75100	49800	75100	38000	75100	23700
p(t-检验)		0.98		0.88		0.61
最小值	190	140000	190	140000	190	140000
最大值	520000	256000	520000	230000	520000	187000
n(样本)	164	4	164	4	164	3
n(患者)	164	4	164	4	164	3

[0462]

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	180000	162000	180000	162000	180000	158000
平均值	187000	166000	187000	166000	187000	158000
标准偏差	85300	45100	85300	45100	85300	18300
p(t-检验)		0.56		0.56		0.56
最小值	1080	111000	1080	111000	1080	140000
最大值	520000	245000	520000	245000	520000	176000
n (样本)	81	6	81	6	81	3
n (患者)	81	6	81	6	81	3

[0463]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.47	0.50	0.41	0.47	0.48	0.41	0.39	0.38	0.36
SE	0.11	0.15	0.13	0.11	0.15	0.13	0.15	0.17	0.18
p	0.80	0.99	0.47	0.75	0.92	0.47	0.48	0.49	0.43
n队列 1	88	164	81	88	164	81	88	164	81
n队列 2	8	4	6	8	4	6	4	3	3
截止值 1	158000	165000	139000	158000	165000	139000	158000	139000	139000
敏感性 1	75%	75%	83%	75%	75%	83%	75%	100%	100%
特异性 1	36%	40%	25%	36%	40%	25%	36%	22%	25%
截止值 2	139000	139000	139000	139000	139000	139000	139000	139000	139000
敏感性 2	88%	100%	83%	88%	100%	83%	100%	100%	100%
特异性 2	24%	22%	25%	24%	22%	25%	24%	22%	25%
截止值 3	107000	139000	107000	107000	139000	107000	139000	139000	139000
敏感性 3	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
特异性 3	11%	22%	12%	11%	22%	12%	24%	22%	25%
截止值 4	216000	217000	214000	216000	217000	214000	216000	217000	214000
敏感性 4	25%	25%	17%	25%	25%	17%	0%	0%	0%
特异性 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
截止值 5	227000	230000	227000	227000	230000	227000	227000	230000	227000
敏感性 5	25%	25%	17%	25%	0%	17%	0%	0%	0%
特异性 5	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%
截止值 6	272000	272000	258000	272000	272000	258000	272000	272000	258000
敏感性 6	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
特异性 6	91%	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%	90%
OR 四分位数 2	0.48	1.0	0	0.48	1.0	0	>1.0	>1.0	>0
p值	0.56	1.0	na	0.56	1.0	na	<0.98	<0.99	<na
OR 四分位数 2	0.040	0.060	na	0.040	0.060	na	>0.062	>0.062	>na
的95% CI	5.7	17	na	5.7	17	na	na	na	na
OR 四分位数 3	1.6	1.0	4.7	1.6	1.0	4.7	>2.2	>1.0	>2.2
p值	0.64	1.0	0.19	0.64	1.0	0.19	<0.53	<0.99	<0.53
OR 四分位数 3	0.24	0.060	0.48	0.24	0.060	0.48	>0.18	>0.062	>0.19
的95% CI	10	17	46	10	17	46	na	na	na
OR 四分位数 4	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	>1.0	>1.0	>1.0
p值	1.0	1.0	0.97	1.0	1.0	0.97	<0.98	<0.97	<0.97
OR 四分位数 4	0.13	0.060	0.061	0.13	0.060	0.061	>0.062	>0.064	>0.061
的95% CI	7.7	17	18	7.7	17	18	na	na	na

[0464] 肿瘤坏死因子配体超家族成员10

[0465]

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	0.0228	0.0271	0.0228	0.0271	0.0228	0.0228
平均值	11.3	3.14	11.3	3.14	11.3	2.39
标准偏差	50.4	7.16	50.4	7.16	50.4	5.88
p(t-检验)		0.58		0.58		0.64
最小值	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162
最大值	292	20.9	292	20.9	292	15.7
n (样本)	69	12	69	12	69	7
n (患者)	69	12	69	12	69	7

[0466]

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	0.0313	0.0228	0.0313	0.0228	0.0313	0.0228
平均值	9.00	2.64	9.00	2.64	9.00	5.25
标准偏差	37.6	6.40	37.6	6.40	37.6	9.06
p(t-检验)		0.68		0.68		0.86
最小值	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162
最大值	292	15.7	292	15.7	292	15.7
n (样本)	138	6	138	6	138	3
n (患者)	138	6	138	6	138	3

[0467]

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	0.0313	0.0271	0.0313	0.0271	0.0313	0.0228
平均值	13.0	2.74	13.0	2.74	13.0	0.173
标准偏差	51.4	7.33	51.4	7.33	51.4	0.367
p(t-检验)		0.58		0.58		0.55
最小值	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162
最大值	292	20.9	292	20.9	292	0.921
n (样本)	67	8	67	8	67	6
n (患者)	67	8	67	8	67	6

[0468]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.50	0.37	0.44	0.50	0.37	0.44	0.48	0.41	0.35
SE	0.091	0.12	0.11	0.091	0.12	0.11	0.12	0.18	0.13
p	0.96	0.30	0.59	0.96	0.30	0.59	0.85	0.60	0.25
n队列 1	69	138	67	69	138	67	69	138	67
n队列 2	12	6	8	12	6	8	7	3	6
截止值 1	0.0197	0.0205	0.0197	0.0197	0.0205	0.0197	0.0197	0	0.0197
敏感性 1	92%	83%	88%	92%	83%	88%	86%	100%	83%
特异性 1	17%	14%	12%	17%	14%	12%	17%	0%	12%
截止值 2	0.0197	0.0205	0.0197	0.0197	0.0205	0.0197	0.0197	0	0.0197
敏感性 2	92%	83%	88%	92%	83%	88%	86%	100%	83%
特异性 2	17%	14%	12%	17%	14%	12%	17%	0%	12%
截止值 3	0.0197	0	0	0.0197	0	0	0	0	0
敏感性 3	92%	100%	100%	92%	100%	100%	100%	100%	100%
特异性 3	17%	0%	0%	17%	0%	0%	0%	0%	0%

[0469]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
截止值 4	0.0392	0.921	0.0591	0.0392	0.921	0.0591	0.0392	0.921	0.0591
敏感性 4	25%	17%	25%	25%	17%	25%	29%	33%	17%
特异性 4	71%	70%	70%	71%	70%	70%	71%	70%	70%
截止值 5	2.12	3.82	3.20	2.12	3.82	3.20	2.12	3.82	3.20
敏感性 5	17%	17%	12%	17%	17%	12%	14%	33%	0%
特异性 5	81%	80%	81%	81%	80%	81%	81%	80%	81%
截止值 6	5.31	15.7	23.0	5.31	15.7	23.0	5.31	15.7	23.0
敏感性 6	17%	0%	0%	17%	0%	0%	14%	0%	0%
特异性 6	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%
OR 四分位数 2	6.3	0	2.1	6.3	0	2.1	0.47	0	>2.4
p值	0.11	na	0.55	0.11	na	0.55	0.55	na	<0.50
OR 四分位数2的	0.67	na	0.18	0.67	na	0.18	0.039	na	>0.20
95% CI	60	na	26	60	na	26	5.7	na	na
OR 四分位数 3	3.4	4.4	1.0	3.4	4.4	1.0	1.6	1.0	>0
p值	0.31	0.20	1.0	0.31	0.20	1.0	0.63	0.98	<na
OR 四分位数3的	0.32	0.46	0.058	0.32	0.46	0.058	0.23	0.062	>na
95% CI	35	41	17	35	41	17	11	17	na
OR 四分位数 4	3.2	1.0	5.1	3.2	1.0	5.1	0.47	1.0	>5.4
p值	0.34	1.0	0.16	0.34	1.0	0.16	0.55	0.98	<0.15
OR 四分位数4的	0.30	0.060	0.52	0.30	0.060	0.52	0.039	0.062	>0.55
95% CI	33	17	51	33	17	51	5.7	17	na

[0470] 表9:自队列1(进展未超越RIFLE阶段0、R、或I的患者)所收集的尿样与受试者到达RIFLE阶段I前的0、24小时、以及48小时自队列2(进展到RIFLE阶段F的受试者)所收集的尿样中标记物浓度的比较。

[0471] 溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物

[0472]

sCr或UO	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	0.487	0.487
平均值	177	40.1
标准偏差	1320	100
p(t-检验)		0.79
最小值	0.237	0.487
最大值	13900	267
n(样本)	113	7
n(患者)	87	7

[0473]

仅sCr	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	0.487	10.9
平均值	171	181
标准偏差	1290	303
p(t-检验)		0.99
最小值	0.237	0.487
最大值	13900	530

[0474]

仅sCr	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
n(样本)	118	3
n(患者)	91	3

[0475]

仅UO	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	0.237	0.487
平均值	190	53.8
标准偏差	1430	119
p(t-检验)		0.83
最小值	0.237	0.487
最大值	13900	267
n (样本)	96	5
n (患者)	74	5

[0476]

	AKI阶段前24小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.71	0.81	0.73
SE	0.11	0.15	0.13
p	0.063	0.046	0.081
n队列 1	113	118	96
n队列 2	7	3	5
截止值 1	0.237	0.237	0.237
敏感性 1	100%	100%	100%
特异性 1	45%	43%	52%
截止值 2	0.237	0.237	0.237
敏感性 2	100%	100%	100%
特异性 2	45%	43%	52%
截止值 3	0.237	0.237	0.237
敏感性 3	100%	100%	100%
特异性 3	45%	43%	52%
截止值 4	0.487	0.487	0.487
敏感性 4	29%	67%	20%
特异性 4	82%	82%	82%
截止值 5	0.487	0.487	0.487
敏感性 5	29%	67%	20%
特异性 5	82%	82%	82%
截止值 6	123	154	118
敏感性 6	14%	33%	20%
特异性 6	90%	91%	91%
OR 四分位数 2	>6.0	>1.0	>0
p值	<0.11	<0.98	<na
OR 四分位数2的	>0.66	>0.062	>na
95% CI	na	na	na
OR 四分位数 3	>0	>0	>4.8
p值	<na	<na	<0.18
OR 四分位数3的	>na	>na	>0.49
95% CI	na	na	na
OR 四分位数 4	>2.1	>2.1	>1.0
p值	<0.54	<0.56	<1.0
	>0.18	>0.18	>0.059

[0477]

	AKI阶段前24小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
OR 四分位数4的	na	na	na
95% CI			

[0478] 热休克70kDa蛋白1

sCr或UO	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	277	1420
平均值	581	2850
标准偏差	1100	4410
p(t-检验)		2.0E-4
最小值	0.297	250
最大值	7800	11800
n (样本)	111	6
n (患者)	86	6

[0479]

仅sCr	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	289	1510
平均值	686	1440
标准偏差	1500	318
p(t-检验)		0.39
最小值	0.297	1090
最大值	11800	1710
n (样本)	115	3
n (患者)	89	3

[0480]

仅UO	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	267	934
平均值	617	3480
标准偏差	1170	5560
p(t-检验)		3.5E-4
最小值	0.297	250
最大值	7800	11800
n (样本)	96	4
n (患者)	74	4

[0481]

[0482]

	AKI阶段前24小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.83	0.92	0.77
SE	0.10	0.11	0.14
p	0.0018	1.9E-4	0.055
n队列 1	111	115	96
n队列 2	6	3	4
截止值 1	529	1040	529
敏感性 1	83%	100%	75%
特异性 1	70%	89%	70%
截止值 2	529	1040	246
敏感性 2	83%	100%	100%
特异性 2	70%	89%	49%
截止值 3	246	1040	246
敏感性 3	100%	100%	100%
特异性 3	48%	89%	49%
截止值 4	529	596	574
敏感性 4	83%	100%	50%
特异性 4	70%	70%	71%
截止值 5	770	782	782
敏感性 5	67%	100%	50%
特异性 5	80%	80%	80%
截止值 6	1040	1320	1340
敏感性 6	67%	67%	25%
特异性 6	90%	91%	91%
OR 四分位数 2	>1.0	>0	>1.0
p值	<0.98	<na	<0.98
OR 四分位数2的	>0.062	>na	>0.062
95% CI	na	na	na
OR 四分位数 3	>1.0	>0	>1.0
p值	<0.98	<na	<0.98
OR 四分位数3的	>0.062	>na	>0.062
95% CI	na	na	na
OR 四分位数 4	>4.5	>3.2	>2.2
p值	<0.19	<0.32	<0.54
OR 四分位数4的	>0.47	>0.32	>0.18
95% CI	na	na	na

[0483]

胰岛素样生长因子1受体

[0484]

sCr或UO	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	0.0103	0.0103
平均值	0.0227	0.0647
标准偏差	0.0655	0.132
p(t-检验)		0.13
最小值	0.000123	0.00862
最大值	0.679	0.365
n(样本)	112	7
n(患者)	88	7

[0485]

仅sCr	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	0.0103	0.0197
平均值	0.0261	0.0160
标准偏差	0.0718	0.00637
p(t-检验)		0.81
最小值	0.000123	0.00862
最大值	0.679	0.0197
n (样本)	117	3
n (患者)	92	3

[0486]

仅UO	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	0.0103	0.0103
平均值	0.0239	0.0849
标准偏差	0.0705	0.157
p(t-检验)		0.083
最小值	0.000123	0.0103
最大值	0.679	0.365
n (样本)	96	5
n (患者)	76	5

[0487]

	AKI阶段前24小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.61	0.57	0.65
SE	0.12	0.17	0.14
p	0.34	0.71	0.28
n队列 1	112	117	96
n队列 2	7	3	5
截止值 1	0.00862	0.00573	0.00862
敏感性 1	86%	100%	100%
特异性 1	41%	32%	44%
截止值 2	0.00862	0.00573	0.00862
敏感性 2	86%	100%	100%
特异性 2	41%	32%	44%
截止值 3	0.00573	0.00573	0.00862
敏感性 3	100%	100%	100%
特异性 3	33%	32%	44%
截止值 4	0.0197	0.0211	0.0211
敏感性 4	29%	0%	40%
特异性 4	71%	71%	72%
截止值 5	0.0292	0.0292	0.0292
敏感性 5	14%	0%	20%
特异性 5	82%	81%	82%
截止值 6	0.0423	0.0423	0.0423
敏感性 6	14%	0%	20%
特异性 6	92%	91%	92%
OR 四分位数 2	>4.5	>1.0	>1.0
	<0.19	<0.98	<0.98

[0488]

	AKI阶段前24小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
p值	>0.47	>0.062	>0.062
OR 四分位数2的95% CI	na	na	na
OR 四分位数 3	>1.0	>2.1	>2.2
p值	<1.0	<0.54	<0.54
OR 四分位数3的95% CI	>0.060	>0.18	>0.18
OR 四分位数 4	na	na	na
p值	>2.1	>0	>2.1
OR 四分位数4的95% CI	<0.56	<na	<0.56
	>0.18	>na	>0.18
	na	na	na

[0489] 间质胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物

[0490]

sCr或UO	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	0.233	6.17
平均值	152	50.7
标准偏差	1510	110
p(t-检验)		0.86
最小值	0.228	0.228
最大值	16000	297
n (样本)	113	7
n (患者)	87	7

[0491]

仅sCr	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	0.233	6.97
平均值	149	12.2
标准偏差	1470	15.3
p(t-检验)		0.87
最小值	0.228	0.233
最大值	16000	29.5
n (样本)	118	3
n (患者)	91	3

[0492]

仅UO	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	0.233	6.17
平均值	173	69.6
标准偏差	1630	129
p(t-检验)		0.89
最小值	0.228	0.228
最大值	16000	297
n (样本)	96	5
n (患者)	74	5

[0493]

	AKI阶段前24小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.66	0.79	0.62
SE	0.12	0.16	0.14
p	0.17	0.072	0.37
n队列 1	113	118	96
n队列 2	7	3	5
截止值 1	0.228	0.228	0
敏感性 1	71%	100%	100%
特异性 1	38%	39%	0%
截止值 2	0	0.228	0
敏感性 2	100%	100%	100%
特异性 2	0%	39%	0%
截止值 3	0	0.228	0
敏感性 3	100%	100%	100%
特异性 3	0%	39%	0%
截止值 4	0.233	0.233	0.233
敏感性 4	57%	67%	60%
特异性 4	80%	79%	79%
截止值 5	1.26	1.35	1.26
敏感性 5	57%	67%	60%
特异性 5	81%	81%	80%
截止值 6	14.2	18.5	10.7
敏感性 6	29%	33%	40%
特异性 6	90%	92%	91%
OR 四分位数 2	>2.1	>0	0
p值	<0.54	<na	na
OR 四分位数2的	>0.18	>na	na
95% CI	na	na	na
OR 四分位数 3	>1.0	>1.0	0
p值	<0.98	<0.98	na
OR 四分位数3的	>0.062	>0.062	na
95% CI	na	na	na
OR 四分位数 4	>4.6	>2.1	1.5
p值	<0.18	<0.56	0.67
OR 四分位数4的	>0.48	>0.18	0.23
95% CI	na	na	9.8

[0494] 72kDa IV型胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物

[0495]

sCr或UO	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	29.2	295
平均值	793	2740
标准偏差	2550	5880
p(t-检验)		0.081
最小值	1.15	1.15
最大值	16000	16000
n(样本)	108	7
n(患者)	86	7

[0496]

仅sCr	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	30.3	527
平均值	926	447
标准偏差	2880	245
p(t-检验)		0.77
最小值	1.15	171
最大值	16000	642
n(样本)	113	3
n(患者)	90	3

[0497]

仅UO	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	28.1	295
平均值	868	3670
标准偏差	2710	6930
p(t-检验)		0.044
最小值	1.15	1.15
最大值	16000	16000
n(样本)	95	5
n(患者)	76	5

[0498]

	AKI阶段前24小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.70	0.74	0.67
SE	0.11	0.17	0.14
p	0.081	0.16	0.21
n队列 1	108	113	95
n队列 2	7	3	5
截止值 1	234	164	234
敏感性 1	71%	100%	80%
特异性 1	71%	65%	69%
截止值 2	164	164	234
敏感性 2	86%	100%	80%
特异性 2	67%	65%	69%
截止值 3	0	164	0
敏感性 3	100%	100%	100%
特异性 3	0%	65%	0%
截止值 4	227	365	365
敏感性 4	71%	67%	40%
特异性 4	70%	71%	71%
截止值 5	595	656	595
敏感性 5	43%	0%	40%
特异性 5	81%	81%	80%
截止值 6	1700	1780	1700
敏感性 6	29%	0%	40%
特异性 6	91%	90%	91%
OR 四分位数 2	0	>0	0
p值	na	<na	na
OR 四分位数2的	na	>na	na
95% CI	na	na	na

[0499]

	AKI阶段前24小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
OR 四分位数 3	3.1	>1.0	2.1
p值	0.34	<0.98	0.56
OR 四分位数3的	0.30	>0.062	0.18
95% CI	32	na	25
OR 四分位数 4	3.1	>2.1	2.1
p值	0.34	<0.54	0.56
OR 四分位数4的	0.30	>0.18	0.18
95% CI	32	na	25

[0500]

神经细胞黏附分子1

[0501]

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	2720	3990	2720	2690	2720	2100
平均值	3340	4390	3340	6270	3340	2870
标准偏差	2880	3520	2880	11900	2880	2900
p(t-检验)		0.093		5.4E-5		0.60
最小值	0.234	171	0.234	375	0.234	138
最大值	48400	15000	48400	55700	48400	9700
n (样本)	1261	22	1261	20	1261	10
n (患者)	450	22	450	20	450	10

[0502]

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	2780	2260	2780	3970	2780	3900
平均值	3450	2670	3450	3650	3450	3740
标准偏差	3260	2170	3260	2070	3260	2410
p(t-检验)		0.50		0.90		0.86
最小值	0.234	171	0.234	1090	0.234	963
最大值	55700	6800	55700	5590	55700	6210
n (样本)	1325	8	1325	4	1325	4
n (患者)	465	8	465	4	465	4

[0503]

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	2840	4560	2840	4560	2840	3280
平均值	3410	6830	3410	8190	3410	3570
标准偏差	2840	6750	2840	12900	2840	3190
p(t-检验)		1.4E-5		3.0E-10		0.88
最小值	0.234	416	0.234	375	0.234	346
最大值	48400	26600	48400	55700	48400	9700
n (样本)	1116	14	1116	19	1116	7
n (患者)	364	14	364	19	364	7

[0504]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.59	0.42	0.70	0.55	0.58	0.62	0.40	0.57	0.48
SE	0.064	0.11	0.079	0.067	0.15	0.069	0.095	0.15	0.11
p	0.16	0.44	0.010	0.45	0.59	0.084	0.32	0.65	0.88
n队列 1	1261	1325	1116	1261	1325	1116	1261	1325	1116
n队列 2	22	8	14	20	4	19	10	4	7
截止值 1	2200	1340	3860	2030	2870	2080	1180	2560	1650
敏感性 1	73%	75%	71%	70%	75%	74%	70%	75%	71%
特异性 1	39%	19%	67%	35%	52%	34%	16%	46%	24%
截止值 2	1340	623	2310	1740	1090	1740	957	957	1180
敏感性 2	82%	88%	86%	80%	100%	84%	80%	100%	86%
特异性 2	20%	5%	39%	28%	14%	26%	11%	10%	14%
截止值 3	623	169	1490	1110	1090	1110	341	957	325
敏感性 3	91%	100%	93%	90%	100%	95%	90%	100%	100%
特异性 3	5%	0%	21%	15%	14%	13%	1%	10%	1%
截止值 4	3940	4040	4060	3940	4040	4060	3940	4040	4060
敏感性 4	55%	12%	57%	45%	50%	58%	20%	50%	29%
特异性 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
截止值 5	4850	4930	4910	4850	4930	4910	4850	4930	4910
敏感性 5	41%	12%	43%	35%	50%	42%	20%	50%	29%
特异性 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
截止值 6	6440	6520	6470	6440	6520	6470	6440	6520	6470
敏感性 6	23%	12%	29%	20%	0%	32%	10%	0%	14%
特异性 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR 四分位数 2	0.33	2.0	0.50	1.5	0	1.7	1.0	1.0	1.0
p值	0.17	0.57	0.57	0.53	na	0.48	1.0	1.0	1.0
OR 四分位数2的	0.066	0.18	0.045	0.42	na	0.40	0.14	0.062	0.14
95% CI	1.6	22	5.5	5.4	na	7.1	7.1	16	7.1
OR 四分位数 3	0.83	2.0	2.0	0.50	1.0	0.33	1.0	0	0
p值	0.76	0.57	0.42	0.42	1.0	0.34	1.0	na	na
OR 四分位数3的	0.25	0.18	0.37	0.090	0.062	0.034	0.14	na	na
95% CI	2.7	22	11	2.7	16	3.2	7.1	na	na
OR 四分位数 4	1.5	3.0	3.6	2.0	2.0	3.4	2.0	2.0	1.5
p值	0.44	0.34	0.12	0.26	0.57	0.065	0.42	0.57	0.65
OR 四分位数4的	0.53	0.31	0.73	0.60	0.18	0.93	0.37	0.18	0.25
95% CI	4.3	29	17	6.8	22	13	11	22	9.1

[0505] 肿瘤坏死因子配体超家族成员10

[0506]

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	0.0285	0.0287	0.0285	0.0387	0.0285	0.0287
平均值	2.55	7.89	2.55	9.52	2.55	0.125
标准偏差	9.75	24.9	9.75	30.0	9.75	0.289
p(t-检验)		0.017		0.0029		0.46
最小值	0.0110	0.0139	0.0110	0.0110	0.0110	0.0205
最大值	159	113	159	134	159	0.894
n(样本)	1234	21	1234	20	1234	9
n(患者)	456	21	456	20	456	9

[0507]

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	0.0285	0.0243	0.0285	1.57	0.0285	0.0287
平均值	2.78	1.22	2.78	1.66	2.78	0.0300
标准偏差	10.9	3.38	10.9	1.89	10.9	0.00805
p(t-检验)		0.69		0.84		0.62
最小值	0.0110	0.0139	0.0110	0.0227	0.0110	0.0217
最大值	159	9.58	159	3.47	159	0.0410
n (样本)	1294	8	1294	4	1294	4
n (患者)	471	8	471	4	471	4

[0508]

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	0.0285	0.0311	0.0285	0.0410	0.0285	0.0363
平均值	2.57	13.5	2.57	15.4	2.57	0.153
标准偏差	9.97	27.1	9.97	38.8	9.97	0.327
p(t-检验)		8.5E-5		6.1E-7		0.52
最小值	0.0110	0.0139	0.0110	0.0110	0.0110	0.0205
最大值	159	79.6	159	134	159	0.894
n (样本)	1092	14	1092	19	1092	7
n (患者)	372	14	372	19	372	7

[0509]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.57	0.45	0.59	0.61	0.58	0.61	0.46	0.49	0.48
SE	0.066	0.11	0.081	0.068	0.15	0.069	0.099	0.15	0.11
p	0.30	0.61	0.25	0.12	0.59	0.098	0.72	0.95	0.85
n队列 1	1234	1294	1092	1234	1294	1092	1234	1294	1092
n队列 2	21	8	14	20	4	19	9	4	7
截止值 1	0.0247	0.0239	0.0285	0.0247	0.0239	0.0247	0.0217	0.0285	0.0237
敏感性 1	76%	88%	71%	70%	75%	74%	78%	75%	71%
特异性 1	41%	33%	51%	41%	33%	40%	22%	52%	28%
截止值 2	0.0239	0.0239	0.0247	0.0217	0.0217	0.0205	0.0205	0.0205	0.0217
敏感性 2	81%	88%	86%	80%	100%	89%	89%	100%	86%
特异性 2	37%	33%	40%	22%	22%	17%	19%	18%	21%
截止值 3	0.0239	0.0110	0.0110	0.0205	0.0217	0.0162	0.0162	0.0205	0.0162
敏感性 3	90%	100%	100%	90%	100%	95%	100%	100%	100%
特异性 3	34%	3%	3%	19%	22%	14%	15%	18%	14%
截止值 4	0.0439	0.0410	0.0439	0.0439	0.0410	0.0439	0.0439	0.0410	0.0439
敏感性 4	24%	12%	29%	45%	50%	47%	11%	0%	14%
特异性 4	74%	70%	74%	74%	70%	74%	74%	70%	74%
截止值 5	0.0597	0.0597	0.0597	0.0597	0.0597	0.0597	0.0597	0.0597	0.0597
敏感性 5	24%	12%	29%	45%	50%	47%	11%	0%	14%
特异性 5	80%	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%
截止值 6	5.80	5.86	5.80	5.80	5.86	5.80	5.80	5.86	5.80
敏感性 6	19%	12%	29%	15%	0%	16%	0%	0%	0%
特异性 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR 四分位数 2	3.0	1.0	1.00	0.39	1.00	0.20	4.0	>3.0	3.0
p值	0.18	1.00	1.00	0.27	1.00	0.14	0.21	<0.34	0.34
OR 四分位数 2 的95% CI	0.61	0.062	0.14	0.076	0.062	0.023	0.45	>0.31	0.31
	15	16	7.1	2.1	16	1.7	36	na	29
OR 四分位数 3	4.1	5.1	3.0	0.80	0	0.79	2.0	>0	1.0

[0510]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
的95% CI	0.078	0.14	0.18	0.74	na	0.73	0.57	<na	1.0
	0.86	0.59	0.61	0.21	na	0.21	0.18	>na	0.062
	19	44	15	3.0	na	3.0	22	na	16
OR 四分位数 4	2.5	1.0	2.0	1.8	2.0	1.8	2.0	>1.0	2.0
p值	0.27	1.00	0.42	0.29	0.57	0.29	0.57	<1.00	0.57
OR 四分位数 4	0.48	0.062	0.36	0.60	0.18	0.60	0.18	>0.063	0.18
的95% CI	13	16	11	5.5	22	5.5	22	na	22

[0511] 髓样分化初级应答蛋白MyD88

[0512]

sCr或UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	0.000533	0.000146	0.000533	0.000165
平均值	0.0162	0.000146	0.0162	0.00319
标准偏差	0.0567	2.76E-5	0.0567	0.00825
p(t-检验)		0.69		0.52
最小值	0.000126	0.000126	0.000126	0.000165
最大值	0.671	0.000165	0.671	0.0236
n (样本)	247	2	247	8
n (患者)	141	2	141	8

[0513]

仅sCr	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	0.000533	0.000165
平均值	0.0159	0.000288
标准偏差	0.0562	0.000213
p(t-检验)		0.63
最小值	0.000126	0.000165
最大值	0.671	0.000533
n (样本)	252	3
n (患者)	145	3

[0514]

仅UO	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	0.000533	0.000165
平均值	0.0141	0.000239
标准偏差	0.0390	0.000165
p(t-检验)		0.43
最小值	0.000126	0.000165
最大值	0.371	0.000533
n (样本)	233	5
n (患者)	128	5

[0515]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.13	nd	nd	0.38	0.33	0.28
SE	0.16	nd	nd	0.11	0.17	0.13
p	0.027	nd	nd	0.25	0.33	0.093
n队列 1	247	nd	nd	247	252	233
n队列 2	2	nd	nd	8	3	5
截止值 1	0	nd	nd	0.000126	0.000126	0.000126
敏感性 1	100%	nd	nd	100%	100%	100%
特异性 1	0%	nd	nd	11%	10%	12%
截止值 2	0	nd	nd	0.000126	0.000126	0.000126
敏感性 2	100%	nd	nd	100%	100%	100%
特异性 2	0%	nd	nd	11%	10%	12%
截止值 3	0	nd	nd	0.000126	0.000126	0.000126
敏感性 3	100%	nd	nd	100%	100%	100%
特异性 3	0%	nd	nd	11%	10%	12%
截止值 4	0.00247	nd	nd	0.00247	0.00237	0.00616
敏感性 4	0%	nd	nd	12%	0%	0%
特异性 4	70%	nd	nd	70%	70%	71%
截止值 5	0.0184	nd	nd	0.0184	0.0184	0.0190
敏感性 5	0%	nd	nd	12%	0%	0%
特异性 5	80%	nd	nd	80%	81%	80%
截止值 6	0.0393	nd	nd	0.0393	0.0387	0.0387
敏感性 6	0%	nd	nd	0%	0%	0%
特异性 6	90%	nd	nd	90%	90%	90%
OR 四分位数 2	>0	nd	nd	2.0	>0	>1.0
p值	<na	nd	nd	0.57	<na	<0.98
OR 四分位数 2	>na	nd	nd	0.18	>na	>0.063
的95% CI	na	nd	nd	23	na	na
OR 四分位数 3	>0	nd	nd	5.3	>3.1	>0
p值	<na	nd	nd	0.13	<0.33	<na
OR 四分位数 3	>na	nd	nd	0.61	>0.32	>na
的95% CI	na	nd	nd	47	na	na
OR 四分位数 4	>2.1	nd	nd	0	>0	>4.4
p值	<0.55	nd	nd	na	<na	<0.19
OR 四分位数 4	>0.19	nd	nd	na	>na	>0.47
的95% CI	na	nd	nd	na	na	na

[0516] 表10:自队列1(进展未超越RIFLE阶段0、R、或I的患者)所收集的EDTA样本与受试者到达RIFLE阶段I前的0、24小时、和48小时自队列2(进展到RIFLE阶段F的受试者)所收集的EDTA样本中标记物浓度的比较。

[0517] 热休克70kDa蛋白1

[0518]

sCr或UO	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	905	1560
平均值	1560	1560
标准偏差	2100	1020
p(t-检验)		1.00
最小值	0.288	840
最大值	10700	2280
n (样本)	129	2
n (患者)	106	2

[0519]

仅UO	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	929	1560
平均值	1550	1560
标准偏差	2080	1020
p(t-检验)		1.00
最小值	0.288	840
最大值	10700	2280
n (样本)	113	2
n (患者)	90	2

[0520]

	AKI阶段前24小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.64	nd	0.64
SE	0.21	nd	0.21
p	0.51	nd	0.52
n队列 1	129	nd	113
n队列 2	2	nd	2
截止值 1	837	nd	837
敏感性 1	100%	nd	100%
特异性 1	49%	nd	49%
截止值 2	837	nd	837
敏感性 2	100%	nd	100%
特异性 2	49%	nd	49%
截止值 3	837	nd	837
敏感性 3	100%	nd	100%
特异性 3	49%	nd	49%
截止值 4	1560	nd	1560
敏感性 4	50%	nd	50%
特异性 4	71%	nd	71%
截止值 5	2550	nd	2550
敏感性 5	0%	nd	0%
特异性 5	81%	nd	81%
截止值 6	3630	nd	3540
敏感性 6	0%	nd	0%
特异性 6	91%	nd	90%
OR 四分位数 2	>1.0	nd	>1.0

[0521]

	AKI阶段前24小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
95% CI	<1.0	nd	<1.0
	>0.060	nd	>0.060
	na	nd	na
OR 四分位数 3	>0	nd	>0
p值	<na	nd	<na
OR 四分位数3的	>na	nd	>na
95% CI	na	nd	na
OR 四分位数 4	>1.0	nd	>1.0
p值	<1.0	nd	<1.0
OR 四分位数4的	>0.060	nd	>0.060
95% CI	na	nd	na

[0522]

胰岛素样生长因子1受体

[0523]

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	0.0484	0.0490	0.0484	0.0644	0.0484	0.0214
平均值	0.521	0.0490	0.521	0.0732	0.521	0.0337
标准偏差	2.80	0.0562	2.80	0.0681	2.80	0.0410
p(t-检验)		0.81		0.75		0.76
最小值	9.84E-5	0.00927	9.84E-5	0.000211	9.84E-5	0.000211
最大值	21.0	0.0888	21.0	0.164	21.0	0.0795
n (样本)	229	2	229	4	229	3
n (患者)	148	2	148	4	148	3

[0524]

仅UO	AKI阶段前0小时		AKI阶段前24小时		AKI阶段前48小时	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	nd	nd	0.0520	0.0319	0.0520	0.0108
平均值	nd	nd	0.336	0.0570	0.336	0.0108
标准偏差	nd	nd	2.14	0.0752	2.14	0.0150
p(t-检验)	nd	nd		0.80		0.83
最小值	nd	nd	0.000172	0.000211	0.000172	0.000211
最大值	nd	nd	21.0	0.164	21.0	0.0214
n (样本)	nd	nd	196	4	196	2
n (患者)	nd	nd	124	4	124	2

[0525]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.46	nd	nd	0.56	nd	0.39	0.33	nd	0.11
SE	0.21	nd	nd	0.15	nd	0.15	0.17	nd	0.15
p	0.83	nd	nd	0.71	nd	0.47	0.32	nd	0.010
n队列 1	229	nd	nd	229	nd	196	229	nd	196
n队列 2	2	nd	nd	4	nd	4	3	nd	2
截止值 1	0.00767	nd	nd	0.0535	nd	0.00497	0.000208	nd	0.000208
敏感性 1	100%	nd	nd	75%	nd	75%	100%	nd	100%
特异性 1	10%	nd	nd	55%	nd	9%	3%	nd	3%
截止值 2	0.00767	nd	nd	0.000208	nd	0.000208	0.000208	nd	0.000208
敏感性 2	100%	nd	nd	100%	nd	100%	100%	nd	100%
特异性 2	10%	nd	nd	3%	nd	3%	3%	nd	3%
截止值 3	0.00767	nd	nd	0.000208	nd	0.000208	0.000208	nd	0.000208

[0526]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
	100%	nd	nd	100%	nd	100%	100%	nd	100%
	10%	nd	nd	3%	nd	3%	3%	nd	3%
截止值 4	0.0699	nd	nd	0.0699	nd	0.0769	0.0699	nd	0.0769
敏感性 4	50%	nd	nd	50%	nd	25%	33%	nd	0%
特异性 4	70%	nd	nd	70%	nd	70%	70%	nd	70%
截止值 5	0.0888	nd	nd	0.0888	nd	0.0888	0.0888	nd	0.0888
敏感性 5	0%	nd	nd	25%	nd	25%	0%	nd	0%
特异性 5	81%	nd	nd	81%	nd	81%	81%	nd	81%
截止值 6	0.135	nd	nd	0.135	nd	0.135	0.135	nd	0.135
敏感性 6	0%	nd	nd	25%	nd	25%	0%	nd	0%
特异性 6	90%	nd	nd	90%	nd	90%	90%	nd	90%
OR 四分位数 2	0	nd	nd	0	nd	1.0	>1.0	nd	>0
p值	na	nd	nd	na	nd	1.0	<0.99	nd	<na
OR 四分位数2的	na	nd	nd	na	nd	0.061	>0.062	nd	>na
95% CI	na	nd	nd	na	nd	16	na	nd	na
OR 四分位数 3	0	nd	nd	2.0	nd	0	>0	nd	>0
p值	na	nd	nd	0.57	nd	na	<na	nd	<na
OR 四分位数3的	na	nd	nd	0.18	nd	na	>na	nd	>na
95% CI	na	nd	nd	23	nd	na	na	nd	na
OR 四分位数 4	1.0	nd	nd	0.98	nd	2.0	>2.1	nd	>2.1
p值	0.99	nd	nd	0.99	nd	0.57	<0.56	nd	<0.54
OR 四分位数4的	0.062	nd	nd	0.060	nd	0.18	>0.18	nd	>0.19
95% CI	17	nd	nd	16	nd	23	na	nd	na

[0527]

神经细胞黏附分子1

[0528]

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	181000	111000	181000	166000	181000	162000
平均值	186000	154000	186000	177000	186000	163000
标准偏差	72800	88700	72800	50000	72800	22700
p(t-检验)		0.45		0.76		0.52
最小值	190	96200	190	125000	190	140000
最大值	520000	256000	520000	245000	520000	187000
n (样本)	369	3	369	6	369	4
n (患者)	201	3	201	6	201	4

[0529]

仅sCr	AKI阶段前48小时	
	队列 1	队列 2
中值	181000	154000
平均值	186000	154000
标准偏差	72400	19300
p(t-检验)		0.53
最小值	190	140000
最大值	520000	167000
n (样本)	376	2
n (患者)	205	2

[0530]

仅UO	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
中值	180000	165000	180000	162000
平均值	183000	164000	183000	162000
标准偏差	70100	51300	70100	20600
p(t-检验)		0.55		0.68
最小值	190	111000	190	147000
最大值	520000	245000	520000	176000
n (样本)	339	5	339	2
n (患者)	178	5	178	2

[0531]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.35	nd	nd	0.47	nd	0.40	0.38	0.32	0.39
SE	0.17	nd	nd	0.12	nd	0.14	0.15	0.21	0.21
p	0.39	nd	nd	0.79	nd	0.48	0.43	0.40	0.60
n队列 1	369	nd	nd	369	nd	339	369	376	339
n队列 2	3	nd	nd	6	nd	5	4	2	2
截止值 1	95600	nd	nd	131000	nd	130000	147000	140000	147000
敏感性 1	100%	nd	nd	83%	nd	80%	75%	100%	100%
特异性 1	7%	nd	nd	20%	nd	22%	28%	24%	30%
截止值 2	95600	nd	nd	131000	nd	130000	140000	140000	147000
敏感性 2	100%	nd	nd	83%	nd	80%	100%	100%	100%
特异性 2	7%	nd	nd	20%	nd	22%	24%	24%	30%
截止值 3	95600	nd	nd	125000	nd	109000	140000	140000	147000
敏感性 3	100%	nd	nd	100%	nd	100%	100%	100%	100%
特异性 3	7%	nd	nd	16%	nd	12%	24%	24%	30%
截止值 4	208000	nd	nd	208000	nd	207000	208000	208000	207000
敏感性 4	33%	nd	nd	33%	nd	20%	0%	0%	0%
特异性 4	70%	nd	nd	70%	nd	70%	70%	70%	70%
截止值 5	229000	nd	nd	229000	nd	228000	229000	229000	228000
敏感性 5	33%	nd	nd	33%	nd	20%	0%	0%	0%
特异性 5	80%	nd	nd	80%	nd	80%	80%	80%	80%
截止值 6	268000	nd	nd	268000	nd	262000	268000	266000	262000
敏感性 6	0%	nd	nd	0%	nd	0%	0%	0%	0%
特异性 6	90%	nd	nd	90%	nd	90%	90%	90%	90%
OR 四分位数 2	0	nd	nd	0	nd	0	>1.0	>0	>0
p值	na	nd	nd	na	nd	na	<0.99	<na	<na
OR 四分位数2的	na	nd	nd	na	nd	na	>0.063	>na	>na
95% CI	na	nd	nd	na	nd	na	na	na	na
OR 四分位数 3	0	nd	nd	1.0	nd	2.0	>2.1	>1.0	>2.1
p值	na	nd	nd	1.0	nd	0.57	<0.56	<0.99	<0.55
OR 四分位数3的	na	nd	nd	0.14	nd	0.18	>0.18	>0.062	>0.18
95% CI	na	nd	nd	7.3	nd	23	na	na	na
OR 四分位数 4	2.0	nd	nd	1.0	nd	2.0	>1.0	>1.0	>0
p值	0.57	nd	nd	0.99	nd	0.57	<0.99	<0.99	<na
OR 四分位数4的	0.18	nd	nd	0.14	nd	0.18	>0.063	>0.063	>na
95% CI	23	nd	nd	7.3	nd	23	na	na	na

[0532] 肿瘤坏死因子配体超家族成员10

[0533]

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	0.0313	0.0313	0.0313	0.0271	0.0313	0.0313
平均值	7.00	1.03	7.00	0.615	7.00	3.95
标准偏差	29.0	2.23	29.0	1.44	29.0	7.84
p(t-检验)		0.65		0.59		0.83
最小值	0.0162	0.0228	0.0162	0.0228	0.0162	0.0162
最大值	292	5.02	292	3.56	292	15.7
n (样本)	290	5	290	6	290	4
n (患者)	174	5	174	6	174	4

[0534]

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	0.0313	0.0271	0.0313	0.0271	nd	nd
平均值	6.84	0.0271	6.84	0.0271	nd	nd
标准偏差	28.6	0.00598	28.6	0.00598	nd	nd
p(t-检验)		0.74		0.74	nd	nd
最小值	0.0162	0.0228	0.0162	0.0228	nd	nd
最大值	292	0.0313	292	0.0313	nd	nd
n (样本)	300	2	300	2	nd	nd
n (患者)	180	2	180	2	nd	nd

[0535]

仅 UO	AKI 阶段前 0 小时		AKI 阶段前 24 小时		AKI 阶段前 48 小时	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	nd	nd	0.0313	0.0228	0.0313	0.0313
平均值	nd	nd	6.81	0.0262	6.81	0.0313
标准偏差	nd	nd	29.7	0.00463	29.7	0
p(t-检验)	nd	nd		0.61		0.75
最小值	nd	nd	0.0162	0.0228	0.0162	0.0313
最大值	nd	nd	292	0.0313	292	0.0313
n (样本)	nd	nd	271	5	271	2
n (患者)	nd	nd	158	5	158	2

[0536]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.48	0.40	nd	0.45	0.40	0.37	0.48	nd	0.46
SE	0.13	0.21	nd	0.12	0.21	0.14	0.15	nd	0.21
p	0.89	0.62	nd	0.67	0.62	0.35	0.89	nd	0.86
n队列 1	290	300	nd	290	300	271	290	nd	271
n队列 2	5	2	nd	6	2	5	4	nd	2
截止值 1	0.0205	0.0205	nd	0.0205	0.0205	0.0205	0.0269	nd	0.0269
敏感性 1	100%	100%	nd	100%	100%	100%	75%	nd	100%
特异性 1	23%	23%	nd	23%	23%	23%	42%	nd	41%
截止值 2	0.0205	0.0205	nd	0.0205	0.0205	0.0205	0	nd	0.0269
敏感性 2	100%	100%	nd	100%	100%	100%	100%	nd	100%
特异性 2	23%	23%	nd	23%	23%	23%	0%	nd	41%
截止值 3	0.0205	0.0205	nd	0.0205	0.0205	0.0205	0	nd	0.0269
敏感性 3	100%	100%	nd	100%	100%	100%	100%	nd	100%
特异性 3	23%	23%	nd	23%	23%	23%	0%	nd	41%
截止值 4	0.171	0.0943	nd	0.171	0.0943	0.0700	0.171	nd	0.0700
敏感性 4	20%	0%	nd	17%	0%	0%	25%	nd	0%

[0537]

	AKI阶段前0小时			AKI阶段前24小时			AKI阶段前48小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO	sCr或UO	仅sCr	仅UO
特异性 4	70%	70%	nd	70%	70%	70%	70%	nd	70%
截止值 5	3.61	3.61	nd	3.61	3.61	3.32	3.61	nd	3.32
敏感性 5	20%	0%	nd	0%	0%	0%	25%	nd	0%
特异性 5	81%	80%	nd	81%	80%	80%	81%	nd	80%
截止值 6	14.0	14.0	nd	14.0	14.0	13.4	14.0	nd	13.4
敏感性 6	0%	0%	nd	0%	0%	0%	25%	nd	0%
特异性 6	90%	90%	nd	90%	90%	90%	90%	nd	90%
OR 四分位数 2	0	>0	nd	0	>0	>0	0	nd	>0
p值	na	<na	nd	na	<na	<na	na	nd	<na
OR 四分位数2的	na	>na	nd	na	>na	>na	na	nd	>na
95% CI	na	na	nd	na	na	na	na	nd	na
OR 四分位数 3	4.2	>2.1	nd	5.3	>2.1	>5.4	2.0	nd	>2.1
p值	0.21	<0.56	nd	0.13	<0.56	<0.13	0.57	nd	<0.55
OR 四分位数3的	0.45	>0.18	nd	0.60	>0.18	>0.61	0.18	nd	>0.19
95% CI	38	na	nd	46	na	na	23	nd	na
OR 四分位数 4	0	>0	nd	0	>0	>0	1.0	nd	>0
p值	na	<na	nd	na	<na	<na	0.99	nd	<na
OR 四分位数4的	na	>na	nd	na	>na	>na	0.062	nd	>na
95% CI	na	na	nd	na	na	na	17	nd	na

[0538] 髓样分化初级应答蛋白MyD88

[0539]

sCr或UO	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	0.000368	0.000368
平均值	0.00229	0.000350
标准偏差	0.0167	0.000118
p(t-检验)		0.84
最小值	0.000126	0.000224
最大值	0.194	0.000457
n (样本)	253	3
n (患者)	144	3

[0540]

仅UO	AKI阶段前24小时	
	队列 1	队列 2
中值	0.000245	0.000413
平均值	0.00239	0.000413
标准偏差	0.0171	6.30E-5
p(t-检验)		0.87
最小值	0.000126	0.000368
最大值	0.194	0.000457
n (样本)	240	2
n (患者)	129	2

[0541]

	AKI阶段前24小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.53	nd	0.74
SE	0.17	nd	0.20
p	0.87	nd	0.23
n队列 1	253	nd	240

[0542]

	AKI阶段前24小时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
n队列 2	3	nd	2
截止值 1	0.000126	nd	0.000296
敏感性 1	100%	nd	100%
特异性 1	0%	nd	53%
截止值 2	0.000126	nd	0.000296
敏感性 2	100%	nd	100%
特异性 2	0%	nd	53%
截止值 3	0.000126	nd	0.000296
敏感性 3	100%	nd	100%
特异性 3	0%	nd	53%
截止值 4	0.000368	nd	0.000368
敏感性 4	33%	nd	50%
特异性 4	73%	nd	74%
截止值 5	0.000457	nd	0.000457
敏感性 5	0%	nd	0%
特异性 5	96%	nd	96%
截止值 6	0.000457	nd	0.000457
敏感性 6	0%	nd	0%
特异性 6	96%	nd	96%
OR 四分位数 2	1.0	nd	>0
p值	1.0	nd	<na
OR 四分位数2的	0.061	nd	>na
95% CI	16	nd	na
OR 四分位数 3	0	nd	>2.1
p值	na	nd	<0.56
OR 四分位数3的	na	nd	>0.18
95% CI	na	nd	na
OR 四分位数 4	1.0	nd	>0
p值	1.0	nd	<na
OR 四分位数4的	0.061	nd	>na
95% CI	16	nd	na

[0543] 表11:自队列1(在48小时内进展未超越RIFLE阶段0或R的患者)所收集的招募尿样与自队列2(在48小时内到达RIFLE阶段I或F的受试者)所收集的招募尿样中标记物浓度的比较。队列2包括已处于RIFLE阶段I或F的患者的招募样本。

[0544] 溶基质蛋白酶-1:金属蛋白酶抑制剂2络合物

[0545]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	0.487	10.9	0.487	343	0.237	31.8
平均值	85.9	135	82.5	295	63.8	151
标准偏差	314	197	298	263	303	204
p(t-检验)		0.65		0.23		0.44
最小值	0.237	0.487	0.237	10.9	0.237	0.487
最大值	1930	530	1930	530	1930	530

[0546]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
n(样本)	49	9	55	3	41	8
n(患者)	49	9	55	3	41	8

[0547]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.79	0.90	0.82
SE	0.094	0.12	0.094
p	0.0019	7.3E-4	6.2E-4
n队列 1	49	55	41
n队列 2	9	3	8
截止值 1	0.237	3.84	0.237
敏感性 1	100%	100%	100%
特异性 1	49%	82%	56%
截止值 2	0.237	3.84	0.237
敏感性 2	100%	100%	100%
特异性 2	49%	82%	56%
截止值 3	0.237	3.84	0.237
敏感性 3	100%	100%	100%
特异性 3	49%	82%	56%
截止值 4	0.487	0.487	0.487
敏感性 4	56%	100%	50%
特异性 4	82%	80%	83%
截止值 5	0.487	0.487	0.487
敏感性 5	56%	100%	50%
特异性 5	82%	80%	83%
截止值 6	201	201	85.2
敏感性 6	33%	67%	38%
特异性 6	92%	91%	90%
OR 四分位数 2	>2.2	>0	>1.1
p值	<0.55	<na	<0.95
OR 四分位数 2	>0.17	>na	>0.061
的95% CI	na	na	na
OR 四分位数 3	>2.3	>0	>4.0
p值	<0.51	<na	<0.26
OR 四分位数 3	>0.19	>na	>0.35
的95% CI	na	na	na
OR 四分位数 4	>7.0	>3.5	>5.3
p值	<0.097	<0.30	<0.16
OR 四分位数 4	>0.71	>0.32	>0.51
的95% CI	na	na	na

[0548] 热休克70kDa蛋白1

[0549]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	257	1300	342	1510	225	1090
平均值	437	3130	690	3320	449	3360
标准偏差	457	4180	1660	3510	484	4460
p(t-检验)		5.2E-5		0.015		1.0E-4

[0550]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
最小值	0.297	250	0.297	1090	0.297	250
最大值	1870	11800	11800	7360	1870	11800
n (样本)	46	8	51	3	41	7
n (患者)	46	8	51	3	41	7

[0551]

	招募时		
	sCr 或 UO	仅 sCr	仅 UO
AUC	0.85	0.93	0.83
SE	0.090	0.10	0.099
p	1.2E-4	4.4E-5	9.2E-4
n 队列 1	46	51	41
n 队列 2	8	3	7
截止值 1	755	1020	755
敏感性 1	75%	100%	71%
特异性 1	80%	88%	80%
截止值 2	408	1020	408
敏感性 2	88%	100%	86%
特异性 2	61%	88%	61%
截止值 3	225	1020	225
敏感性 3	100%	100%	100%
特异性 3	50%	88%	51%
截止值 4	634	660	627
敏感性 4	75%	100%	71%
特异性 4	72%	71%	71%
截止值 5	755	782	755
敏感性 5	75%	100%	71%
特异性 5	80%	80%	80%
截止值 6	1020	1150	1020
敏感性 6	62%	67%	57%
特异性 6	91%	90%	90%
OR 四分位数 2	>1.0	>0	>1.1
p 值	<1.0	<na	<0.95
OR 四分位数 2 的	>0.056	>na	>0.061
95% CI	na	na	na
OR 四分位数 3	>2.4	>0	>2.4
p 值	<0.51	<na	<0.50
OR 四分位数 3 的	>0.19	>na	>0.19
95% CI	na	na	na
OR 四分位数 4	>7.2	>3.5	>6.0
p 值	<0.093	<0.30	<0.14
OR 四分位数 4 的	>0.72	>0.32	>0.56

[0552]

	招募时		
	sCr 或 UO	仅 sCr	仅 UO
95% CI	na	na	na

[0553] 胰岛素样生长因子1受体

[0554]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	0.0103	0.0197	0.0103	0.0197	0.0103	0.0292
平均值	0.0179	0.0599	0.0245	0.0223	0.0174	0.0664
标准偏差	0.0223	0.115	0.0515	0.0152	0.0233	0.122
p(t-检验)		0.020		0.94		0.018
最小值	0.000123	0.00132	0.000123	0.00862	0.000123	0.00132
最大值	0.0976	0.365	0.365	0.0388	0.0976	0.365
n (样本)	49	9	55	3	41	8
n (患者)	49	9	55	3	41	8

[0555]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.67	0.62	0.72
SE	0.11	0.18	0.11
p	0.11	0.49	0.039
n队列 1	49	55	41
n队列 2	9	3	8
截止值 1	0.00862	0.00454	0.00862
敏感性 1	78%	100%	88%
特异性 1	41%	33%	46%
截止值 2	0.00454	0.00454	0.00862
敏感性 2	89%	100%	88%
特异性 2	35%	33%	46%
截止值 3	0.000519	0.00454	0.000519
敏感性 3	100%	100%	100%
特异性 3	24%	33%	29%
截止值 4	0.0197	0.0211	0.0169
敏感性 4	44%	33%	62%
特异性 4	71%	71%	71%
截止值 5	0.0296	0.0339	0.0292
敏感性 5	44%	33%	50%
特异性 5	82%	80%	80%
截止值 6	0.0423	0.0436	0.0388
敏感性 6	22%	0%	38%
特异性 6	92%	91%	90%
OR 四分位数 2	3.2	>1.0	>1.1
p值	0.33	<1.0	<0.95
OR 四分位数 2 的 95% CI	0.30	>0.057	>0.061
OR 四分位数 3	1.0	>1.1	>4.0
p值	1.0	<0.96	<0.26
OR 四分位数 3 的 95% CI	0.056	>0.061	>0.35
OR 四分位数 4	18	na	na
OR 四分位数 4	4.7	>1.0	>5.3

[0556]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
95% CI	0.19	<1.0	<0.16
	0.46	>0.057	>0.51
	49	na	na

[0557] 72kDa IV型胶原酶:金属蛋白酶抑制剂2络合物

[0558]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	36.4	527	57.4	527	46.9	561
平均值	345	4960	853	5570	320	5560
标准偏差	585	7200	2700	9040	551	7450
p(t-检验)		5.4E-5		0.016		3.4E-5
最小值	1.15	1.15	1.15	171	1.15	1.15
最大值	2270	16000	16000	16000	2270	16000
n (样本)	45	9	51	3	40	8
n (患者)	45	9	51	3	40	8

[0559]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.67	0.78	0.68
SE	0.11	0.16	0.11
p	0.10	0.081	0.11
n队列 1	45	51	40
n队列 2	9	3	8
截止值 1	158	158	234
敏感性 1	78%	100%	75%
特异性 1	64%	61%	72%
截止值 2	0	158	0
敏感性 2	100%	100%	100%
特异性 2	0%	61%	0%
截止值 3	0	158	0
敏感性 3	100%	100%	100%
特异性 3	0%	61%	0%
截止值 4	234	378	189
敏感性 4	67%	67%	75%
特异性 4	71%	71%	70%
截止值 5	656	660	419
敏感性 5	33%	33%	62%
特异性 5	80%	80%	80%
截止值 6	1380	1450	1120
敏感性 6	33%	33%	38%
特异性 6	91%	90%	90%
OR 四分位数 2	0	>0	0
p值	na	<na	na
OR 四分位数 2 的	na	>na	na
95% CI	na	na	na
OR 四分位数 3	1.6	>2.4	1.0
p值	0.62	<0.51	1.0
	0.23	>0.19	0.12

[0560]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
OR 四分位数 3 的	12	na	8.6
95% CI			
OR 四分位数 4	2.2	>1.0	2.5
p值	0.42	<1.0	0.35
OR 四分位数 4 的	0.33	>0.056	0.36
95% CI	15	na	17

[0561] 神经细胞黏附分子1

[0562]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	2440	3710	2670	4860	2490	3900
平均值	3050	5520	3340	7980	3120	5680
标准偏差	2340	7260	3480	8950	2140	7560
p(t-检验)		5.1E-8		3.7E-7		4.7E-7
最小值	6.83	138	6.83	171	173	138
最大值	22000	55700	55700	31700	15500	55700
n(样本)	380	91	448	19	297	79
n(患者)	380	91	448	19	297	79

[0563]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.65	0.68	0.64
SE	0.034	0.069	0.037
p	1.8E-5	0.011	1.2E-4
n队列 1	380	448	297
n队列 2	91	19	79
截止值 1	2670	2850	2670
敏感性 1	70%	74%	71%
特异性 1	54%	55%	53%
截止值 2	2130	2200	2080
敏感性 2	80%	84%	81%
特异性 2	42%	42%	39%
截止值 3	1210	1230	1110
敏感性 3	90%	95%	91%
特异性 3	19%	19%	14%
截止值 4	3740	3910	3910
敏感性 4	49%	53%	49%
特异性 4	70%	70%	70%
截止值 5	4550	4730	4750
敏感性 5	34%	53%	34%
特异性 5	80%	80%	80%
截止值 6	5740	6280	6040
敏感性 6	23%	32%	24%
特异性 6	90%	90%	90%
OR 四分位数 2	1.3	0.66	1.5
p值	0.57	0.65	0.30
OR 四分位数 2 的	0.57	0.11	0.68
95% CI	2.7	4.0	3.5

[0564]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
OR 四分位数 3	2.5	1.3	2.6
p值	0.013	0.71	0.017
OR 四分位数 3 的	1.2	0.29	1.2
95% CI	5.1	6.1	5.7
OR 四分位数 4	3.2	3.5	3.2
p值	0.0010	0.061	0.0030
OR 四分位数 4 的	1.6	0.94	1.5
95% CI	6.5	13	6.9

[0565] 肿瘤坏死因子配体超家族成员10

[0566]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	0.0257	0.0269	0.0257	0.0271	0.0257	0.0285
平均值	2.34	4.96	2.69	6.59	2.28	5.68
标准偏差	9.11	19.8	11.1	25.2	9.37	21.4
p(t-检验)		0.064		0.16		0.040
最小值	0.0110	0.0110	0.0110	0.0110	0.0110	0.0139
最大值	83.5	134	134	113	83.5	134
n (样本)	370	89	435	20	291	76
n (患者)	370	89	435	20	291	76

[0567]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.58	0.56	0.58
SE	0.035	0.068	0.038
p	0.015	0.37	0.024
n队列 1	370	435	291
n队列 2	89	20	76
截止值 1	0.0239	0.0239	0.0239
敏感性 1	80%	70%	79%
特异性 1	46%	44%	42%
截止值 2	0.0237	0.0239	0.0237
敏感性 2	85%	85%	86%
特异性 2	43%	42%	40%
截止值 3	0.0217	0.0217	0.0227
敏感性 3	93%	90%	91%
特异性 3	34%	29%	35%
截止值 4	0.0439	0.0410	0.0439
敏感性 4	21%	30%	22%
特异性 4	74%	70%	75%
截止值 5	0.0597	0.0597	0.0526
敏感性 5	20%	30%	22%
特异性 5	82%	82%	81%
截止值 6	4.27	4.75	3.36
敏感性 6	13%	10%	17%
特异性 6	90%	90%	90%
OR 四分位数 2	7.6	4.2	12
	1.5E-5	0.074	1.1E-5

[0568]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
p值	3.0	0.87	3.9
OR 四分位数 2 的	19	20	35
95% CI			
OR 四分位数 3	6.4	2.0	7.2
p值	8.4E-5	0.42	4.6E-4
OR 四分位数 3 的	2.5	0.36	2.4
95% CI	16	11	22
OR 四分位数 4	3.6	3.1	4.9
p值	0.0094	0.17	0.0057
OR 四分位数 4 的	1.4	0.61	1.6
95% CI	9.3	16	15

[0569] 表12:自队列1(在48小时内进展未超越RIFLE阶段0或R的患者)所收集的招募EDTA样本与自队列2(在48小时内到达RIFLE阶段I或F的受试者)所收集的招募EDTA样本中标记物浓度的比较。队列2包括已处在阶段I或F的患者的招募样本。

[0570] 热休克70kDa蛋白1

[0571]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	905	1080	nd	nd	949	1080
平均值	1300	1080	nd	nd	1200	1080
标准偏差	1610	642	nd	nd	1150	642
p(t-检验)		0.70	nd	nd		0.77
最小值	4.58	261	nd	nd	4.58	261
最大值	9150	2280	nd	nd	4430	2280
n(样本)	46	9	nd	nd	40	9
n(患者)	46	9	nd	nd	40	9

[0572]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.56	nd	0.54
SE	0.11	nd	0.11
p	0.60	nd	0.73
n队列 1	46	nd	40
n队列 2	9	nd	9
截止值 1	705	nd	618
敏感性 1	78%	nd	78%
特异性 1	48%	nd	45%
截止值 2	297	nd	297
敏感性 2	89%	nd	89%
特异性 2	28%	nd	28%
截止值 3	252	nd	252
敏感性 3	100%	nd	100%
特异性 3	24%	nd	22%

[0573]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
截止值 4	1370	nd	1370
敏感性 4	33%	nd	33%
特异性 4	72%	nd	70%
截止值 5	1970	nd	1970
敏感性 5	11%	nd	11%
特异性 5	80%	nd	80%
截止值 6	3400	nd	3300
敏感性 6	0%	nd	0%
特异性 6	91%	nd	90%
OR 四分位数 2	3.3	nd	3.7
p值	0.33	nd	0.29
OR 四分位数 2 的	0.29	nd	0.32
95% CI	36	nd	42
OR 四分位数 3	3.3	nd	3.7
p值	0.33	nd	0.29
OR 四分位数 3 的	0.29	nd	0.32
95% CI	36	nd	42
OR 四分位数 4	2.0	nd	2.0
p值	0.59	nd	0.59
OR 四分位数 4 的	0.16	nd	0.16
95% CI	25	nd	25

[0574]

胰岛素样生长因子1受体

[0575]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	0.0458	0.0656	0.0498	0.0283	0.0514	0.0619
平均值	0.465	1.16	0.412	3.91	0.540	0.0941
标准偏差	2.58	4.56	2.38	8.68	2.79	0.133
p(t-检验)		0.40		0.013		0.54
最小值	0.000208	0.000172	0.000172	0.00927	0.000208	0.000172
最大值	20.5	19.4	20.5	19.4	20.5	0.543
n (样本)	68	18	80	5	58	15
n (患者)	68	18	80	5	58	15

[0576]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.57	0.43	0.53
SE	0.078	0.14	0.085
p	0.39	0.62	0.70
n队列 1	68	80	58
n队列 2	18	5	15
截止值 1	0.0373	0.0134	0.0373
敏感性 1	72%	80%	73%
特异性 1	41%	12%	36%
截止值 2	0.0134	0.0134	0.0258
敏感性 2	83%	80%	80%
特异性 2	12%	12%	26%
截止值 3	0.000208	0.00497	0.000208

[0577]

招募时			
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
	94%	100%	93%
	3%	9%	2%
截止值 4	0.0668	0.0766	0.0766
敏感性 4	50%	20%	40%
特异性 4	71%	70%	71%
截止值 5	0.0839	0.0839	0.0839
敏感性 5	33%	20%	33%
特异性 5	84%	80%	83%
截止值 6	0.139	0.139	0.167
敏感性 6	17%	20%	7%
特异性 6	91%	90%	91%
OR 四分位数 2	0.94	1.0	1.4
p值	0.94	0.97	0.67
OR 四分位数 2 的	0.20	0.061	0.27
95% CI	4.4	18	7.5
OR 四分位数 3	1.0	1.0	1.0
p值	1.0	0.97	1.0
OR 四分位数 3 的	0.21	0.061	0.17
95% CI	4.7	18	5.8
OR 四分位数 4	1.6	2.2	1.8
p值	0.53	0.53	0.48
OR 四分位数 4 的	0.38	0.19	0.36
95% CI	6.7	26	8.9

[0578] 神经细胞黏附分子1

[0579]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	183000	162000	179000	147000	181000	162000
平均值	186000	154000	180000	158000	184000	152000
标准偏差	73200	64800	73400	55400	68800	65200
p(t-检验)		0.034		0.56		0.036
最小值	791	190	190	111000	791	190
最大值	494000	331000	494000	230000	461000	331000
n(样本)	111	28	134	4	100	26
n(患者)	111	28	134	4	100	26

[0580]

招募时			
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.35	0.40	0.35
SE	0.061	0.15	0.064
p	0.018	0.52	0.018
n队列 1	111	134	100
n队列 2	28	4	26
截止值 1	111000	114000	109000
敏感性 1	71%	75%	73%
特异性 1	13%	18%	12%
截止值 2	93300	109000	93300
	82%	100%	81%

[0581]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
敏感性 2	8%	15%	8%
特异性 2			
截止值 3	79400	109000	79400
敏感性 3	93%	100%	92%
特异性 3	5%	15%	5%
截止值 4	214000	208000	214000
敏感性 4	14%	25%	12%
特异性 4	70%	70%	70%
截止值 5	229000	228000	229000
敏感性 5	11%	25%	8%
特异性 5	80%	81%	80%
截止值 6	268000	265000	265000
敏感性 6	4%	0%	4%
特异性 6	90%	90%	90%
OR 四分位数 2	1.3	0	1.9
p值	0.72	na	0.43
OR 四分位数2的	0.32	na	0.40
95% CI	5.3	na	8.6
OR 四分位数 3	2.3	1.0	3.2
p值	0.21	1.0	0.11
OR 四分位数3的	0.62	0.060	0.77
95% CI	8.5	17	14
OR 四分位数 4	3.7	2.1	4.6
p值	0.042	0.55	0.033
OR 四分位数4的	1.0	0.18	1.1
95% CI	13	25	19

[0582] 肿瘤坏死因子配体超家族成员10

[0583]

	sCr或UO		仅sCr		仅UO	
	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
中值	0.0247	0.0276	0.0247	0.0313	0.0313	0.0276
平均值	10.2	2.74	8.59	7.70	11.1	1.20
标准偏差	28.2	9.26	25.9	16.7	29.3	3.76
p(t-检验)		0.19		0.93		0.12
最小值	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162	0.0162
最大值	172	44.8	172	44.8	172	15.7
n(样本)	85	26	103	7	78	22
n(患者)	85	26	103	7	78	22

[0584]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
AUC	0.47	0.53	0.46
SE	0.065	0.11	0.071
p	0.70	0.82	0.60
n队列 1	85	103	78
n队列 2	26	7	22
截止值 1	0.0197	0.0197	0.0197
	81%	86%	82%

[0585]

	招募时		
	sCr或UO	仅sCr	仅UO
敏感性 1	21%	21%	21%
特异性 1			
截止值 2	0.0197	0.0197	0.0197
敏感性 2	81%	86%	82%
特异性 2	21%	21%	21%
截止值 3	0	0	0.0162
敏感性 3	100%	100%	91%
特异性 3	0%	0%	9%
截止值 4	0.0317	0.0317	0.0700
敏感性 4	19%	29%	18%
特异性 4	71%	73%	71%
截止值 5	2.48	1.46	4.64
敏感性 5	12%	29%	9%
特异性 5	80%	81%	81%
截止值 6	33.1	25.8	43.5
敏感性 6	4%	14%	0%
特异性 6	91%	90%	91%
OR 四分位数 2	2.8	2.0	2.9
p值	0.12	0.58	0.17
OR 四分位数 2 的 95% CI	0.76 11	0.17 23	0.64 13
OR 四分位数 3	2.4	2.1	1.8
p值	0.20	0.56	0.44
OR 四分位数 3 的 95% CI	0.63 9.2	0.18 24	0.39 8.7
OR 四分位数 4	1.4	2.0	2.9
p值	0.67	0.58	0.17
OR 四分位数 4 的 95% CI	0.32 5.7	0.17 23	0.64 13

[0586] 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。

[0587] 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。

[0588] 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。

[0589] 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。

[0590] 其它实施方案在所附权利要求中给出。