· 综述 ·

急性心肌梗死后急性肾损伤的发病机制 及早期诊断研究进展

陈宇阳! 马梦青! 万辛1,2 曹长春!

¹南京医科大学附属逸夫医院肾脏内科,南京 211166;²南京市第一医院肾脏内科,南京 210006

通信作者:曹长春,Email:caochangchun@njmu.edu.cn

【摘要】 急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)后急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生机制主要包括血流动力学机制及非血流动力学机制如神经体液机制等。AMI患者存在高龄、合并糖尿病等危险因素时,发生AKI的风险更大。心、肾生物标志物可用于AMI并发AKI的早期诊断。本文主要综述了AMI后AKI的发病机制及早期诊断的研究进展。

【关键词】 心肌梗死; 急性肾损伤; 危险因素; 发病机制; 生物标志物

基金项目: 江苏省自然科学基金(BK20170485); 南京市卫生科技发展专项资金(YKK19169);南京医科大学校基金(NMUB2018282)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20191123-00142

Research progress in pathogenesis and early diagnosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction

Chen Yuyang¹, Ma Mengqing¹, Wan Xin^{1,2}, Cao Changchun¹

¹Department of Nephrology, Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ²Department of Nephrology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China Corresponding author: Cao Changchun, Email: caochangchun@njmu.edu.cn

心肾之间通过多种途径相互作用、相互影响。心脏依赖肾脏滤过和排尿等功能维持有效循环血量的稳定,肾脏依赖心脏的泵血等功能维持自身营养代谢。当心脏发生急性损伤时,如急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI),可通过多种机制导致急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),进而导致恶性循环,对患者的预后造成严重不良影响。欧洲心脏病协会将 AMI 定义为,除心肌损伤标志物如心肌肌钙蛋白升高外,还存在心肌缺血的证据,包括心肌缺血相关症状、新发缺血性心电图改变、新出现的病理性 Q波、影像学提示与缺血部位一致的存活心肌缺失或节段性室壁运动异常,以及冠状动脉造影或尸检证实的冠状动脉栓塞□。目前 AKI 的定义仍参照 2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)诊断标准□(见表1),定义为短期内出现的肾功能快速减退,包括估

算肾小球滤过率(eGFR)下降、氮质产物潴留,并伴有水电解质、酸碱平衡紊乱。Kaltsas等的荟萃分析结果显示AMI患者AKI的发生率为15.8%。AMI后发生AKI的患者不仅30d内预后较差,1年内病死率也较未发生AKI患者增加了2~3倍吗。Chalikias等叫长期随访(中位随访时间5.6年)AMI并发AKI患者后发现,并发AKI患者的病死率是未发生AKI患者的3倍,且该类患者更易出现肾功能的进行性恶化。此外,由于AMI后发生AKI的发病机制复杂,因此,了解AMI-AKI的发病机制并进行早期监测,包括对AMI及AKI早期诊断标志物的探索以及预测模型的建立,对于早期防治、降低患者的病死率、改善预后尤为重要。

一、病理生理学机制

AMI 后发生 AKI 的病理生理学机制颇为复杂,主要的

表1 急性肾损伤的诊断和分期标准[2]

分期	血肌酐	尿量
I期	绝对值升高≥0.3 mg/dl(26.5 μmol/L);或50%≤较基础值升高≤100%	< 0.5 ml·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ ; 6 h≤持续时间 < 12 h
Ⅱ期	100%≤较基础值升高 < 200%	< 0.5 ml·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ ; 12 h≤持续时间 < 24 h
Ⅲ期	绝对值升高≥4 mg/dl(353.6 μmol/L);或较基础值升高≥200%;或开始	< 0.3 ml·kg⁻¹·h⁻¹;持续时间≥24 h 或无尿≥12 h
	肾脏替代治疗;或估算肾小球滤过率 < 35 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ (< 18 岁)	

学说包括血流动力学及非血流动力学机制。非血流动力学机制包括神经体液机制、炎性反应与免疫因子、氧化应激、医源性因素、分子信号(如 Rho 相关螺旋卷曲蛋白激酶通路、丝裂原活化蛋白激酶通路)异常等,各种机制内部又有多种因素相辅相成。本文主要介绍已有定论的部分病理生理学机制,未有定论或是潜在的病理生理学机制还需要更多的基础实验去探索。

1. 血流动力学机制:目前的观点认为有两种血流动 力学因素导致 AMI 后 AKI 的发生。早期的观点普遍认为 心肌梗死时心肌细胞因血流供应减少出现缺血缺氧,心 肌整体收缩力下降,进而每搏输出量降低,肾脏血流灌注 减少。在此基础上机体因要优先保证重要器官如脑、肺 等的血流供应,使肾动脉收缩,肾脏血流灌注进一步减 少,导致肾功能下降^[5]。但近年来的观点认为,AMI后由 于心脏泵血功能异常,心脏前负荷增加,血液淤滞在左心 室内,甚至出现充血性左心衰竭。左心房不能将血液泵 入心室内,致肺静脉淤血,血液淤积在肺毛细血管网内, 使得肺动脉压增加,腔静脉淤血,中心静脉压(CVP)升高 导致肾静脉淤血,肾小球滤过率(GFR)下降¹⁶。有研究者 发现,在接受冠状动脉旁路搭桥术(CABG)的AMI患者 中,高CVP患者AKI发生率比低CVP者更高(43.32%比 7.54%, P < 0.001), 且高 CVP 组患者并发 AKI 患者的肾脏 预后更差,常需接受持续性肾脏替代治疗四。因此,有学 者认为CVP升高可用于预测AKI的发生。此外,肾微静脉淤 血、血栓形成及纤维组织沉积也被认为可加重肾脏损伤。

2. 非血流动力学机制:(1)神经体液机制:在发生心 肌梗死时,交感神经兴奋,机体肾素-血管紧张素-醛固酮 系统激活,血管紧张素Ⅱ及醛固酮分泌增加。一方面肾 血管收缩,肾脏血流灌注减少及肾小球滤过压下降,导致 GFR下降,进而造成肾功能下降。因醛固酮保钠排钾作 用,机体出现水钠潴留,在心脏负担加重的情况下,机体 产生的毒素无法经肾脏排出,造成肾脏损伤。另一方面, 有学者认为血管紧张素Ⅱ及醛固酮可使肾小管细胞肥 大、纤维组织沉积,导致心、肾重塑,此时氧化应激及炎性 反应进一步损伤血管,从而影响患者的远期预后[8-9]。除 肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活以外,缩血管、加 重水钠潴留的激素(如去甲肾上腺素、精氨酸加压素、内 皮素等)及扩血管激素(如利钠肽、前列腺素等)同样释放 增加,但前者的作用更强,使机体相对容量负荷增加, CVP升高,再通过上述血流动力学机制进一步加重肾脏 负担,肾功能下降又可反作用于心脏,出现心肌缺血综合 征、充血性心力衰竭等,形成恶性循环,这也是当前被认 同的主要致病机制之一[10]。(2)免疫及炎性反应因子、氧 化应激:一些免疫及炎性反应因子如肿瘤坏死因子α (TNF-α)、白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-18也被证实可促 进AKI的发生。IL-1、IL-6等可损伤心肌细胞,机体血液 循环受累,氧运输能力下降而氧消耗增加,肾脏因氧供减 少而出现损伤。此外,白细胞黏附因子升高,使血管通透 性增加,可致间质水肿而损伤肾脏。氧化应激被认为是 多种机制的共同通路,缺血再灌注(ischemia reperfusion injury, IRI) 损伤是其中之一。本课题组前期研究证实核 因子κB信号通路激活与IRI的炎性反应消退有关,这可 能与被上调的核因子κB抑制物激酶α密不可分凹。抑制 氧化应激的药物可用于预防 AKI 的发生, 如橙皮素可使 丙二醛及髓过氧化酶降低,超氧化物歧化酶及谷胱甘肽 增加,氧化应激水平降低。橙皮素还可以剂量依赖性方 式激活核因子 E2 相关因子 2 通路,减弱丝裂原活化蛋白 激酶通路,通过抑制凋亡蛋白的表达防治AKI^[12]。双氢青 蒿素可改善肾脏病理损伤和抑制肾小管细胞凋亡,减轻 炎性反应,抑制核因子κB信号通路的活化,从而抑制氧 化应激[3]。(3)医源性因素:医源性因素是临床中常见的 肾损伤原因之一。在发生 AMI 时,为确定梗死部位及支 架植入治疗,冠脉造影是必不可少的检查方式,常因造影 剂对肾小管的氧化应激、脂质过氧化及直接毒性损伤等 机制而出现对比剂急性肾损伤(contrast-induced acute kidney injury, CI-AKI)[14]。Wi等[15]的研究显示AMI患者 CI-AKI 发生率达 14.2%, 且 CI-AKI 是患者死亡或透析的 独立预测因子(HR=2.76, 95%CI 1.61~4.73, P<0.001)。 在 CI-AKI 的发生率是否与造影剂用量大小相关的问题上, Narula等[16]发现 AMI 后并发 CI-AKI 患者造影剂使用剂量 较未并发者更大(造影剂用量中位数为245 ml比225 ml, P=0.003),且造影剂用量增加是CI-AKI的独立预测因子 (造影剂用量每增加10 ml, HR=1.02, 95%CI 1.00~1.03, P=0.005)。此外,多种药物的应用与AMI后发生AKI有 关。Sun 等[17] 发现并发 AKI 者的利尿剂使用率较未并发 AKI 者高(62.7%比35.0%, P=0.004), 使用利尿剂是AMI患 者保守治疗(OR=1.867,95% CI 1.220~2.856,P=0.019)及 手术治疗(OR=1.723,95%CI 1.122~2.650,P=0.012)后并 发AKI的危险因素。可能与大剂量使用利尿剂降低了 心、肾的血液灌注,且可引起电解质及代谢紊乱,进而加重 肾脏损伤有关,这也是为何在容量超负荷时才推荐使用利 尿剂的原因之一[18]。其他如血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)的不合理应用也 可导致 AMI 后发生 AKI, 原因主要是 ACEI/ARB 具有扩张 血管的作用,且对出球小动脉的作用要强于入球小动脉, 使得肾小球滤过压下降,GFR降低,促使代谢毒素沉积而 损伤肾脏。另外扩血管作用加上液体出入量失衡导致肾 脏灌注不足也是其原因之一。也有文献报道使用 ACEI/ ARB引起 AKI 的风险并没有随着肾功能下降而增加,因 此作者认为尽管使用 ACEI/ARB 可能会出现 AKI 等不良 事件,但只要密切监测患者各项检查指标和适时调整剂 量,总体益处仍然大于风险[19]。

二、AMI后发生AKI的危险因素

 $-\oplus$

虽然并非所有的 AMI 患者均会并发 AKI, 但有高危因素的患者发生 AKI 的风险更高, 需要临床医生高度警惕,

早期干预,预防 AKI 的发生。现有的大量研究结果表明,高龄、合并糖尿病和高血压等可增加 AMI 后发生 AKI 的风险。

1. 高龄: 有学者发现 AMI 患者的年龄是 CI-AKI 的独立影响因素,与未发生 CI-AKI 组相比,发生 CI-AKI 组年龄≥75岁的患者更多(24.0%比 15.3%, P < 0.001),且该类患者死亡的风险更高(HR=1.05,95% CI 1.04~1.06, P < 0.001)^[20]。 Grams 等[21]发现虽然年龄越大的患者 AKI 的患病风险越高,但保留较低的 eGFR 或较高的尿白蛋白/肌酐比值(urinary albumin to creatinine ratio, UACR)的患者,年龄对 AKI 患病风险的影响就越弱。因老年患者基础疾病较多,各种病理因素错综复杂,全面了解患者的病史及用药史,监测患者各项生化指标及影像表现尤为重要。

2. 高血糖: Moriyama 等^[22]通过对比患者人院时的血糖水平发现 AKI 组患者的血糖水平较非 AKI 组患者更高 [(222±105) mg/dl 比 (166±69) mg/dl, P < 0.001; 1 mg/dl= 0.0555 mmol/L], 且发现人院时的高血糖水平是发生 AKI 的独立预测因子 (OR=1.10,95% CI 1.03 ~ 1.18, P=0.02)。 Marenzi 等^[23]用急性(入院时)和慢性血糖值(以糖化血红蛋白估算)联合评估(包括两者之比与两者之差两种方法)取代只用入院时的血糖评估,发现急、慢性血糖值联合评估能更好地预测 AKI 发生。 Stolker 等^[24]通过测定冠脉造影后至经皮冠状动脉介入治疗(PCI)手术前时间段的血糖值来评估非糖尿病的 AMI 患者手术后发生 CI-AKI 的风险,结果发现血糖水平越高,非糖尿病患者并发 CI-AKI 风险越大 (OR=2.14,95% CI 1.46 ~ 3.14, P < 0.05),表明高血糖可增加 AMI 患者 AKI 的发生风险。

3. 高血压: 大量研究结果已证实高血压可对肾脏产 生损害。有学者回顾性分析了1124例AMI住院患者的 临床资料,结果显示 AMI 患者发生 AKI 的独立危险因素 包括:年龄 > 60 岁(OR=1.04, 95% CI 1.02~1.05, P< 0.001)、高血压(OR=2.51,95%CI 1.62~3.87,P<0.001)、 慢性肾脏病(OR=3.52, 95% CI 2.01~6.16, P<0.001)、 Killip 分级 ≥ III 级 (OR=5.22, 95% CI 3.07 ~ 8.87, P < 0.001)、 广泛前壁心肌梗死(OR=3.02, 95% CI 1.85~4.93, P< 0.001)、使用呋塞米(OR=1.02, 95% CI 1.02~1.03, P< 0.001)和不使用 ACEI/ARB (OR=1.58, 95% CI 1.04~2.40, P=0.032)等[25]。慢性高血压时持续性肾小球内囊压力升 高导致肾小球纤维化、萎缩。高血压合并肾动脉硬化进 一步导致肾实质缺血、有功能的肾单位减少,肾功能下 降。恶性高血压时,入球小动脉及小叶间动脉可发生增 殖性内膜炎、纤维素样坏死,肾功能可在较短时间内下 降。因此,在患者发生AMI时须严格控制血压,减少患者 并发AKI的危险。

4. 体外循环手术: 当 AMI 介入治疗失败或有冠脉 3 支主干(前降支、回旋支、右主干)重度狭窄时,临床上常需行 CABG。本课题组的前期研究结果显示,接受过 CABG 的体外循环组患者的 AKI 发生率明显高于非体外循环组(35.64%比22.77%, P=0.004),而两组患者的病死

率及透析率差异无统计学意义^[26],需要我们对其潜在的机制做进一步探索。我们还发现手术中红细胞输注、机械通气时间增加及术后体温升高也是 CABG 术后发生 AKI 的独立危险因素^[27]。

5. AMI 类型及梗死部位:现有大量研究证明, AMI 中 存在ST段抬高型心肌梗死、多支病变及广泛前壁心肌梗 死的患者更易发生 AKI, 其预后也更差。Abe 等[28]的研究 纳入了1954例分别患有稳定型心绞痛、不稳定型心绞 痛、ST段抬高型心肌梗死、非ST段抬高型心肌梗死的患 者,结果显示稳定型心绞痛患者AKI发生率为4.24%;不 稳定型心绞痛/非ST段抬高型心肌梗死患者为10.7%;ST 段抬高型心肌梗死患者最高,为16.1%,组间比较差异有 统计学意义(P<0.01)。还有学者发现有ST段抬高型心 肌梗死患者相较于非ST段抬高型心肌梗死/不稳定型心 绞痛及非急性冠脉综合征患者更易发生 AKI, 且该类患 者发生 AKI 后进展至透析的风险更高[29]。有学者对有 ST 段抬高型心肌梗死的PCI患者分别进行3个时间段(30 d、 1年及随访终点)的随访,发现合并AKI患者较非AKI患 者全因死亡率更高[随访 30 d:13.5% 比 4.5%; 随访 1 年: 18.6%比7.2%;随访终点(最长时间5.52年):23.3%比 10.8%][30]。Wang等[25]发现广泛前壁心肌梗死是AMI患者 发生 AKI 的独立危险因素(OR=3.02,95%CI 1.85~4.93, P<0.001),可能是该类患者更容易发生心源性休克、急 性心力衰竭和恶性心律失常,导致心输出量减少。作者 还推测右心衰竭合并的下壁心肌梗死可能也会增加 CVP 及腹内压,进而发生AKI^[31]。还有学者发现多支冠脉病变 可致较高的 AKI 发生率,并且短期内多次 PCI 治疗多支病 变可进一步增加AKI、不良心脑血管事件的发生率及全 因死亡率[32]。一项 Meta 分析显示冠脉多支病变组患者虽 然与单支病变组病死率相当,但多支病变组并发AKI的 风险更高(OR=1.32,95%CI 1.05 ~ 1.65,P=0.02)[33]。还有 学者发现多支病变患者病死率高于单支病变患者,并且3 支病变是患者1年内死亡的独立预测因子(HR=2.60,95% CI 1.27~5.31, P=0.009)[34]。这些研究表明多支病变可增 加患者 AKI 的风险,但是否会影响患者长期预后可能还 需要进一步的临床试验证实。

此外,还有很多因素如肥胖^[35]、尿酸水平升高^[36]等均可增加 AMI 后 AKI 的风险,这些因素在临床上也应引起重视。

三、AMI并发AKI的早期诊断

生物学标志物以及预测模型对早期发现高危人群、早期诊断和干预尤为重要,更有助于缓解病情,延长患者的生存期,这也是近年来的研究热点。

1. 心脏标志物: (1)心脏型脂肪酸结合蛋白(heart type-fatty acid binding protein, H-FABP):脂肪酸结合蛋白是一类负责将脂肪酸和亲脂物质运输到细胞内外的蛋白质, H-FABP是其家族中的成员之一。有大量文献报道在

心肌细胞损伤如 AMI 时, H-FABP 会释放入血, 因此 H-FABP 升高可能有助于 AMI 的早期诊断。有学者检测 了入院前疑似 AMI 患者 H-FABP、肌酸激酶同工酶、肌红 蛋白和心肌肌钙蛋白1水平,发现与其他3种标志物相 比, H-FABP敏感性最高(H-FABP: 87.3%; 肌酸激酶同工 酶: 41.5%; 肌红蛋白: 64.2%; 心肌肌钙蛋白 I: 21.8%)[37]。 此外,H-FABP升高对于预测AMI患者的预后也有重要意 义。有报道显示H-FABP与AMI后的IRI相关,且H-FABP 可作为间接反映冠状动脉通畅和冠脉血流恢复程度的指 标[38]。也有研究提示 H-FABP 与急性冠脉综合征患者死 亡和其他不良心血管事件的发生有关[39]。(2)生长刺激表 达基因2蛋白(growth ST imulation expressed gene 2, ST2)、 IL-33、B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP): 一项 探讨 AMI 患者 PCI 术后 ST2、IL-33、BNP 水平对主要不良 心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)的 预测作用的研究表明,有 MACE 组患者较无 MACE 组患者 ST2、IL-33、BNP水平更高,并且与冠脉病变的程度成正 相关[40]。这提示ST2、IL-33、BNP对预测冠脉病变程度及 MACE 具有重要意义。作者认为ST2是IL-1受体家族的 成员,IL-33是与ST2结合的受体配体,两者的结合激活了 核因子κB通路及免疫炎性反应[41],甚至可以阻断其他细 胞因子对心肌重塑的保护作用。已有大量的文献报道 BNP与心肌缺血及心肌细胞损伤相关。有学者发现,ST 段抬高型心肌梗死患者入院时的BNP水平,无论是否进 行协变量调整,均有预测CI-AKI的价值[42]。但这些指标 在发生 AMI 时是否有交互作用,或将指标联合纳入模型 对 AMI 的预测是否更有意义,仍需要基础及临床研究证 实。(3)H-FABP联合敏感肌钙蛋白:有文献报道早期对 AMI的积极干预可改善患者的肾脏预后和降低全因死亡 率,因此AMI的早期诊断十分重要。H-FABP较传统肌酸 激酶同工酶、肌红蛋白有更高的敏感性,可用于早期诊断 AMI。但在一项研究中发现, H-FABP 与敏感肌钙蛋白相 比特异性极低(19%比79%)[43]。可能的原因是H-FABP水 平受患者病情的影响,许多患者在入选时可能已存在其 他脏器损害,导致H-FABP水平并未处于低水平,影响其 特异性。因此,有学者建议在AMI诊断窗口期内应联合 运用H-FABP的早期敏感性与敏感肌钙蛋白特异性,有利 于对 AMI 患者的心脏病变有更全面的认识[38]。

除了上述3种生物标志物外,还有许多指标被证实与 $AMI \cap AKI$ 有关,如 $TNF-\alpha$ 等,但这些指标的特异性不高,还需要大规模的临床试验建立相应的诊断模型,以提高诊断的敏感性及特异性。

2. 肾脏标志物: (1)生长分化因子 15 (growth differentiation factor-15, GDF-15): Sun 等^[44]证实 GDF-15可作为预测 AMI 患者发生 AKI 和短期内死亡风险的指标。他们根据 GDF-15 水平将患者分为3组,结果显示中间水平组 (OR=2.93,95%CI 1.46 ~ 5.89,P=0.003)和最高水平组(OR=3.72,95%CI 1.87 ~ 7.39,P < 0.001)患者发生 AKI 的

风险高于最低组。GDF-15升高是AMI患者发生AKI的独 立危险因素(GDF-15每增加1000 ng/L, OR=2.395, 95%CI 1.020~5.626, P=0.045)。 Kaplan-Meier 生存分析结果显 示,高GDF-15水平组AMI患者的30d内全因死亡风险增 加(OR=29.895, P < 0.001), 支持 GDF-15 是预测 AMI 血运 重建后无复流、短期和长期预后的生物标志物[45]。血浆 GDF-15水平同时受心脏和肾脏功能的影响,因此,GDF-15是诊断 AMI 后发生 AKI 的较为有价值的诊断标志物。 (2)中性粒细胞明胶酶相关脂质体(neutrophil gelatinaseassociated lipocalin, NGAL):有大量文献报道高 NGAL可在 eGFR、血清肌酐变化之前预测 AKI 的发生。 Duan 等[46]通 过建立猪的 AMI 模型, 检测不同再灌注方式后动物肾小 管损伤标志物 NGAL、IL-18 和肝型脂肪酸结合蛋白(livertype fatty acid binding protein, L-FABP)水平,发现AMI建 模后 NGAL、IL-18、L-FABP 水平均显著增高,早于肌酐水 平升高。作者认为在亚临床 AKI(标志物已升高但未出 现功能性肾小管损伤)时可能是低温复苏的较佳时机。 表明 NGAL、IL-18 和 L-FABP 升高可能是早期预测 AMI 后 发生AKI的指标。本课题组通过测定心脏手术后AKI及 非 AKI 患者尿 NGAL 及 IL-18 水平后发现, AKI 组 NGAL 及 IL-18水平较术前明显增高,且无论以指标本身或是用尿 肌酐校正(NGAL/Uer; IL-18/Uer)均高于非AKI组[47]。提示 NGAL对 AMI 患者是否并发 AKI 有较好的预测价值。(3) 尿-肝型脂肪酸结合蛋白(urinary liver-type fatty acid binding protein, U-L-FABP): U-L-FABP产生于缺氧微环境 及氧化应激时的近端小管中,被认为是早期诊断 AKI 的 生物学标志物。Matsumori等[48]检测了急性冠脉综合征患 者(其中主要为 AMI 患者)和非冠脉病变患者入院时及 PCI术后24h后的U-L-FABP、尿白蛋白及其他血清指标, 发现 AMI 患者血清 U-L-FABP 较非冠脉病变患者显著增 高,随访中有发生再狭窄患者的 U-L-FABP (P=0.047)和 尿白蛋白(P<0.001)水平显著高于无再狭窄患者。调整 混杂因素后,分析结果提示术后高U-L-FABP水平是严重 心血管不良事件的独立危险因素(P=0.019),急性冠脉综 合征中的其他类型如不稳定性心绞痛未得出阳性结果。 作者认为AMI引起的缺氧及内皮损伤可使游离脂肪酸增 加,其通过线粒体活性氧的增加,产生大量炎性细胞因子 及诱导氧化应激,从而导致肾小管间质损伤。在此过程 中U-L-FABP的转录随游离脂肪酸的剧增及肾小管缺血 而被激活[49]。(4)血清集聚蛋白C末端片段(C-terminal agrin fragment, CAF): CAF 是肾小球和肾小管基底膜的蛋 白多糖,研究发现其与肾功能快速恶化和近端肾小管功 能障碍有关。有学者检测了AMI患者入院时血浆和尿液中 CAF、NGAL、IL-18 和胱抑素 C(cystatin C, Cys C)水平,发 现尿 CAF 对 AKI 的预测准确度与NGAL 相似, 优于其他肾 损伤生物标志物[50]。在加入混淆因素的多变量模型中,只 有尿 CAF 升高仍然是预测 AKI 的独立危险因素 (OR= 1.35,95%CI 1.05~1.74,P<0.05),且对患者的死亡也有

较好的预测价值(OR=2.50,95%CI 1.02~6.20,P=0.04)。 但由于作者只收集了400余例单中心数据,因此该结论仍 需进一步验证。(5)uACR: Tziakas 等[5]监测了AMI患者入 院时血、尿中 NGAL、IL-18、Cvs C 和 uACR 水平,发现 uACR的预测准确率(AUC=0.725, P < 0.001)优于尿 NGAL (AUC=0.616, P < 0.001)、尿 Cvs C(AUC=0.573, P=0.011)和 血 Cvs C (AUC=0.571, P=0.013)。 ROC 分析结果显示 uACR≥66.7 μg/mg 时具有最佳的诊断准确度(敏感性为 68%, 特异性为76%, 阴性预测值为93%, 阳性预测值为 32%)。在新的生物标志物中,uACR表现出较好的鉴别 能力,但问题依旧是该试验设计样本量较少以及没有完 全保证具有代表性、随机性及可靠性。(6)血浆血栓调节 蛋白(thrombomodulin, TM)及血管生成素-2(angiopoietin-2, Ang-2):有研究者通过监测 AMI 患者入院第1天的 TM、血管性血友病因子(vWF)、血管生成素-1(Ang-1)、 Ang-2、血管生成素受体 Tie-2 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)水平,发现与无 AKI 患者相比, AKI 患者血浆 Ang-2[(6 338.28±5 862.77)ng/L 比(2 412.03±1 256.58) ng/L, P < 0.033]和 TM[(7.60±2.26) ng/ml 比(5.34±2.00) ng/ml, P=0.001]水平升高, eGFR降低 $[(46.5\pm20.2) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1} \text{ kg} (92.5\pm25.5) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot$ (1.73 m²)-1, P < 0.001][52]。此外, AMI 患者第1天TM (AUC= 0.796, P < 0.001) 和 Ang-2 (AUC=0.833, P < 0.001) 水平对 AMI 后 AKI 有较好的诊断价值。作者分析 TM 是一种已 被证明是内皮损伤的特异性标志物[5],内皮细胞功能障 碍可引起内皮细胞的炎性反应、血栓形成和血管收缩。 而 Ang-2 参与了各种严重疾病所致的器官功能障碍[54], 足 细胞中Ang-2过表达可引起蛋白尿、肾小球内皮细胞凋亡 和肾小球滤过屏障功能受损,说明 AMI 后发生 AKI 可能 存在上述这些损伤。TM和Ang-2的联合检测的预测效能 及两者具体的生物学行为仍需要进一步的研究来完善。 (7) 微小核糖核酸(microRNA, miRNA)-24、miRNA-23a、 miRNA-145的联合检测: miRNA已被证明在AMI及AKI的 发生发展过程中起重要作用,Fan等[55]发现AMI后发生AKI 的患者血液中 miRNA-24、miRNA-23a 和 miRNA-145 的水 平明显低于未发生 AKI组,3种 miRNA 联合检测相比单项 检测有更好的预测能力(AUC=0.853, 灵敏度95.65%),其 预测价值优于 NGAL(AUC=0.735, 灵敏度 63.16%)。作者 认为 miRNA-24、miRNA-23a 和 miRNA-145 主要通过调节 转化生长因子β信号通路影响肾小管上皮细胞的凋亡和 纤维化过程,提示上述3种 miRNA 可用于早期预测 AKI 的发生,是AMI后AKI发生机制中的重要环节之一。但 该试验涉及的样本数相对较少,还需要更多的数据证实 其临床实用性。本课题组通过建立肾脏IRI动物模型,发 现基质细胞衍生因子1水平呈先上调后下降趋势,且在1d 内达到高峰,而其在正常肾组织中呈低表达[56]。提示基 质细胞衍生因子1可能也具有早期诊断 AKI 或判断 AKI 损伤程度的价值。但也有研究对 NGAL 与 Cys C 预测 AKI

的性能得出相反的结论^[57],作者通过检测 701 例有 ST 段 抬高型心肌梗死患者入院时、造影前血浆 NGAL和 Cys C 水平,发现 NGAL、Cys C 或两者联合均与 AKI、血液透析 或患者1年内病死率无独立相关性。

3. 预测模型: 许多学者通过各项指标联合监测建立 模型,评价 AMI 后发生 AKI 的风险。Xu 等[58]采用指标评 分建模,包括高血压病史、入院时心率 > 100 次/min、心肌 肌钙蛋白 I > 100 μg/L、入院至冠脉再通时间 > 120 min, eGFR≤90 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹时每降低10 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹计1分;Killip分级≥3级、最大静脉注射呋塞米量≥60 mg/d 计2分;住院期间休克计3分, Youden 指数显示预测 AKI的最佳阈值为3分,敏感性为71.1%,特异性为 74.2%, 推导和验证评分的数据集 AUC 分别为 0.79、0.81。 Zhou等[59]用血红蛋白、造影剂用量 > 100 ml、术前低血压、 eGFR、logBNP和年龄为指标预测AKI,发现AUC在推导组 为 0.775, 在验证组为 0.715。 Abusaada 等[60] 则用心脏骤 停、失代偿性心力衰竭、心动过速、糖尿病、高血压、贫血 和肾功能受损为指标,预测并发AKI的AUC为0.76。然而 这些模型对于临床工作者来说较为复杂,也存在较多的 主观性因素,并且模型的预测性能相差无几,还需要引入 有更高特异性及敏感性的生物学标志物,增加模型的预 测价值。

四、总结及展望

AMI 后发生 AKI 在临床上较为常见,其病情进展较快,预后差。了解 AMI 后发生 AKI 的发病机制,并对其进行早期诊断及早期干预,对患者的预后至关重要。本文主要总结了该病的发病机制,及生物学标志物和预测模型在早期诊断中的价值。但目前很多指标仍存在争议,还需要更多的基础及临床研究加以验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(18): 2231-2264. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08. 1038.
- [2] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179 - c184. DOI: 10.1159/000339789.
- [3] Kaltsas E, Chalikias G, Tziakas D. The incidence and the prognostic impact of acute kidney injury in acute myocardial infarction patients: current preventive strategies[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2018, 32(1): 81-98. DOI: 10.1007/s10557-017-6766-6.
- [4] Chalikias G, Serif L, Kikas P, et al. Long-term impact of acute kidney injury on prognosis in patients with acute myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2019, 283: 48-54. DOI: 10.1016/j. ijcard.2019.01.070.

- [5] Carmine Z, David G, Rajiv A, et al. The complexity of the cardio - renal link: taxonomy, syndromes, and diseases[J]. Kidney Int Suppl (2011), 2011, 1(1): 2-5. DOI: 10.1038/kisup. 2011.4.
- [6] Ian EM, Maria EM, Glenn MC, et al. Central venous pressure and the risk of diuretic - associated acute kidney injury in patients after cardiac surgery[J]. Am Heart J, 2020, 221: 67-73. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.12.013.
- [7] Yang Y, Ma J, Zhao L. High central venous pressure is associated with acute kidney injury and mortality in patients underwent cardiopulmonary bypass surgery[J]. J Crit Care, 2018, 48: 211-215. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.08.034.
- [8] Phillips SA, Pechman KR, Leonard EC, et al. Increased ANG II sensitivity following recovery from acute kidney injury: role of oxidant stress in skeletal muscle resistance arteries[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2010, 298(6): R1682 R1691. DOI: 10.1152/ajpregu.00448.2009.
- [9] 张德强, 李虹伟. 1型心肾综合征的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(10): 791-795. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2018.10.016.
- [10] Cruz DN. Cardiorenal syndrome in critical care: the acute cardiorenal and renocardiac syndromes[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2013, 20(1): 56-66. DOI: 10.1053/j.ackd.2012.10.005.
- [11] 张倩, 万辛, 刘林, 等. 核因子κB 抑制物激酶α在肾脏缺血 再灌注损伤炎性反应中的作用及机制[J]. 中华肾脏病杂 志, 2013, 29(9): 670-675. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097. 2013.09.006.
- [12] Chen X, Wei W, Li Y, et al. Hesperetin relieves cisplatin-induced acute kidney injury by mitigating oxidative stress, inflammation and apoptosis[J]. Chem Biol Interact, 2019, 308: 269-278. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.05.040.
- [13] Liu X, Lu J, Liao Y, et al. Dihydroartemisinin attenuates lipopolysaccharide - induced acute kidney injury by inhibiting inflammation and oxidative stress[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117: 109070. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109070.
- [14] Pontus BP, Peter H, Per L. Pathophysiology of contrast mediuminduced nephropathy[J]. Kidney Int, 2005, 68(1): 14-22. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00377.x.
- [15] Wi J, Ko YG, Kim JS, et al. Impact of contrast-induced acute kidney injury with transient or persistent renal dysfunction on long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Heart, 2011, 97(21): 1753-1757. DOI: 10.1136/hrt.2010.218677.
- [16] Narula A, Mehran R, Weisz G, et al. Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention: results from the HORIZONS - AMI substudy[J]. Eur Heart J, 2014, 35(23): 1533-1540. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu063.
- [17] Sun YB, Liu BC, Zou Y, et al. Risk factors of acute kidney injury after acute myocardial infarction[J]. Ren Fail, 2016, 38 (9): 1353-1358. DOI: 10.3109/0886022X.2016.1148558.
- [18] Nadeau FAC, Bouchard J. Fluid management and use of

- diuretics in acute kidney injury[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2013, 20(1): 45-55. DOI: 10.1053/j.ackd.2012.09.005.
- [19] Evans M, Carrero JJ, Szummer K, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in myocardial infarction patients with renal dysfunction[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(14): 1687-1697. DOI: 10.1016/j.jacc. 2016.01.050.
- [20] Giacoppo D, Madhavan MV, Baber U, et al. Impact of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention on short- and long-term outcomes: pooled analysis from the HORIZONS AMI and ACUITY trials[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2015, 8(8): e002475. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002475.
- [21] Grams ME, Sang Y, Ballew SH, et al. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, age, race, and sex with acute kidney injury[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(4): 591-601. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.02.337.
- [22] Moriyama N, Ishihara M, Noguchi T, et al. Admission hyperglycemia is an independent predictor of acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction[J]. Circ J, 2014, 78(6): 1475-1480. DOI: 10.1253/circj.cj-14-0117.
- [23] Marenzi G, Cosentino N, Milazzo V, et al. Acute kidney injury in diabetic patients with acute myocardial infarction: role of acute and chronic glycemia[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(8): e008122. DOI: 10.1161/JAHA.117.008122.
- [24] Stolker JM, McCullough PA, Rao S, et al. Pre procedural glucose levels and the risk for contrast - induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(14): 1433-1440. DOI: 10.1016/j.jacc. 2009.09.072.
- [25] Wang C, Pei YY, Ma YH, et al. Risk factors for acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(14): 1660 - 1665. DOI: 10.1097/CM9. 00000000000000293.
- [26] 孙晴, 万辛, 谢祥成, 等. 体外循环及非体外循环对冠状动脉移植术后急性肾损伤的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(6): 733-736. DOI: 10.7655/nydxbns20170616.
- [27] Xie X, Wan X, Ji X, et al. Reassessment of acute kidney injury after cardiac surgery: a retrospective study[J]. Intern Med, 2017, 56(3): 275-282. DOI: 10.2169/internalmedicine.56. 7638.
- [28] Abe D, Sato A, Hoshi T, et al. Clinical predictors of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing emergency versus elective percutaneous coronary intervention[J]. Circ J, 2014, 78(1): 85-91. DOI: 10.1253/circj.cj-13-0574.
- [29] Tsai TT, Patel UD, Chang TI, et al. Validated contemporary risk model of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the National Cardiovascular Data Registry Cath-PCI Registry[J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(6): e001380. DOI: 10.1161/JAHA.114.001380.
- [30] ElAhmadi A, Abassi MS, Andersson HB, et al. Acute kidney injury - a frequent and serious complication after primary

- percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. PLoS One, 2019, 14(12): e0226625. DOI: 10.1371/journal.pone.0226625.
- [31] Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, et al. Acute kidney injury in ST - segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission[J]. Crit Care Med, 2010, 38(2): 438-444. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b 9eb3b
- [32] Lee WC, Wu BJ, Fang CY, et al. Timing of staged percutaneous coronary intervention for a non-culprit lesion in patients with anterior wall ST segment elevation myocardial infarction with multiple vessel disease[J]. Int Heart J, 2016, 57(4): 417-423. DOI: 10.1536/ihj.15-402.
- [33] Kundu A, Sardar P, Kakouros N, et al. Outcomes of multivessel vs culprit lesion - only percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: evidence from an updated meta-analysis[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2019, 94(1): 70-81. DOI: 10.1002/ ccd.28062.
- [34] Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, et al. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2007, 28(14): 1709-1716. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm184.
- [35] O'Sullivan KE, Byrne JS, Hudson A, et al. The effect of obesity on acute kidney injury after cardiac surgery[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 150(6): 1622-1628. DOI: 10.1016/j.jtevs. 2015.08.082.
- [36] Shacham Y, Gal-Oz A, Flint N, et al. Serum uric acid levels and renal impairment among ST - segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous intervention [J]. Cardiorenal Med, 2016, 6(3): 191-197. DOI: 10.1159/000 444100.
- [37] Ecollan P, Collet JP, Boon G, et al. Pre-hospital detection of acute myocardial infarction with ultra-rapid human fatty acidbinding protein (H-FABP) immunoassay[J]. Int J Cardiol, 2007, 119(3): 349-354. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.09.003.
- [38] Ye XD, He Y, Wang S, et al. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a biomarker for acute myocardial injury and long-term post-ischemic prognosis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(7): 1155-1163. DOI: 10.1038/aps.2018.37.
- [39] O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2006, 114(6): 550 -557. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641936.
- [40] Wang YP, Wang JH, Wang XL, et al. Roles of ST2, IL-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(11): 2677-2684. DOI: 10.1111/jcmm.13183.
- [41] Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein

- ST2 and induces T helper type 2 associated cytokines[J]. Immunity, 2005, 23(5): 479 490. DOI: 10.1016/j.immuni.2005. 09.015.
- [42] Jarai R, Dangas G, Huber K, et al. B-type natriuretic peptide and risk of contrast-induced acute kidney injury in acute STsegment - elevation myocardial infarction: a substudy from the HORIZONS - AMI trial[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2012, 5(6): 813-820. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.972356.
- [43] Kagawa Y, Toyofuku M, Masaoka Y, et al. Comparison of hearttype fatty acid binding protein and sensitive troponin for the diagnosis of early acute myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2013, 166(2): 347-351. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.10.080.
- [44] Sun L, Zhou X, Jiang J, et al. Growth differentiation factor-15 levels and the risk of contrast induced acute kidney injury in acute myocardial infarction patients treated invasively: a propensity score match analysis[J]. PLoS One, 2018, 13(3): e0194152. DOI: 10.1371/journal.pone.0194152.
- [45] Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease[J]. Clin Chem, 2017, 63(1): 140-151. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255174.
- [46] Duan SY, Xing CY, Zhang B, et al. Detection and evaluation of renal biomarkers in a swine model of acute myocardial infarction and reperfusion[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(7): 8336-8347.
- [47] 曹长春, 万辛, 肖雨龙, 等. 心脏术后尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白和白细胞介素 18 与急性肾损伤的关系 [J]. 中华肾脏病杂志, 2008, 24(7): 471-475. DOI: 10.3321/j. issn:1001-7097.2008.07.006.
- [48] Matsumori R, Shimada K, Kiyanagi T, et al. Clinical significance of the measurements of urinary liver-type fatty acid binding protein levels in patients with acute coronary syndrome [J]. J Cardiol, 2012, 60(3): 168-173. DOI: 10.1016/j.jjcc.2012. 03.008.
- [49] Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, et al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2007,18: 2894-2902. DOI: 10.1681/ASN.2007010097.
- [50] Arampatzis S, Chalikias G, Devetzis V, et al. C terminal fragment of agrin (CAF) levels predict acute kidney injury after acute myocardial infarction[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 202. DOI: 10.1186/s12882-017-0611-9.
- [51] Tziakas D, Chalikias G, Kareli D, et al. Spot urine albumin to creatinine ratio outperforms novel acute kidney injury biomarkers in patients with acute myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2015, 197: 48-55. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.06.019.
- [52] Liu KL, Lee KT, Chang CH, et al. Elevated plasma thrombomodulin and angiopoietin-2 predict the development of acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction [J]. Crit Care, 2014, 18(3): R100. DOI: 10.1186/cc13876.
- [53] Boehme MWJ, Galle P, Stremmel W. Kinetics of thrombomodulin release and endothelial cell injury by neutrophil - derived proteases and oxygen radicals[J]. Immunology, 2002, 107(3): 340-349. DOI: 10.1046/j.1365-2567, 2002.01469.x.

- [54] van der Heijden M, Pickkers P, van Nieuw Amerongen GP, et al. Circulating angiopoietin - 2 levels in the course of septic shock: relation with fluid balance, pulmonary dysfunction and mortality[J]. Intensive Care Med, 2009, 35(9): 1567-1574. DOI: 10.1007/s00134-009-1560-y.
- [55] Fan PC, Chen CC, Peng CC, et al. A circulating miRNA signature for early diagnosis of acute kidney injury following acute myocardial infarction[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 139. DOI: 10.1186/s12967-019-1890-7.
- [56] 夏文楷, 万辛, 陈文, 等. 肾缺血再灌注损伤后基质细胞衍生因子1的表达及巨噬细胞对其的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(11): 851-855. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097. 2014.11.009.
- [57] Nguyen LS, Spagnoli V, Kerneis M, et al. Evaluation of neutrophil gelatinase - associated lipocalin and cystatin C as biomarkers of acute kidney injury after ST - segment elevation myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2019, 112(3): 180-186. DOI: 10.1016/j.acvd.2018.11.006.

- [58] Xu FB, Cheng H, Yue T, et al. Derivation and validation of a prediction score for acute kidney injury secondary to acute myocardial infarction in Chinese patients[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 195. DOI: 10.1186/s12882-019-1379-x.
- [59] Zhou X, Sun Z, Zhuang Y, et al. Development and validation of Nomogram to predict acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction treated invasively[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 9769. DOI: 10.1038/s41598-018-28088-4.
- [60] Abusaada K, Yuan C, Sabzwari R, et al. Development of a novel score to predict the risk of acute kidney injury in patient with acute myocardial infarction[J]. J Nephrol, 2017, 30(3): 419-425. DOI: 10.1007/s40620-016-0326-1.

(收稿日期:2019-11-23) (本文编辑:孙玉玲)

•读者•作者•编者•

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

针对当前来稿中统计学方法交代不明或选用不合理以及表述不规范等问题,特提醒注意以下方面:

- 1. 统计学符号:按 GB 3358-1982《统计学名词及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体排印。常用:(1)样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数仍用 M);(2)标准差用英文小写 s;(3)t检验用英文小写t;(4)F检验用英文大写 F;(5)卡方检验用希文小写 χ^2 ;(6)相关系数用英文小写r;(7)自由度用希文小写v;(8)概率用英文大写 P(P值前应给出具体检验值, ψ t(χ^2 (t), ψ (t)
- 2. 研究设计: 应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕4个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。
- 3. 资料的表达与描述: 用 \bar{x} ±s表达近似服从正态分布的定量资料,用M(全距)或M(1/4,3/4)表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。
- 4. 统计学分析方法的选择: 对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用t检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ *检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用直线回归分析;对具有重复实验数据的资料进行回归分析,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。
- 5. 统计结果的解释和表达: 当P < 0.05(或P < 0.01)时,应说对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的q 检验等),统计量的具体值(如:t = 3.45, $\chi^2 = 4.68$, F = 6.79等);在用不等式表示P值的情况下,一般情况下选用P > 0.05,P < 0.05 和P < 0.01 三种表达方式即可满足需要,无须再细分为P < 0.001或P < 0.0001。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。

本刊编辑部