

# 肾阻力指数及生物标志物在脓毒症相关急性肾损伤患者中的研究进展

杨 洋

新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年4月16日; 录用日期: 2024年5月9日; 发布日期: 2024年5月17日

## 摘 要

脓毒症(Sepsis)是导致重症患者发生急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)的最重要病因, 其所致AKI患者病死率明显增高, 但临床对其病理生理机制认识不足, 在早期诊断和治疗方面缺乏有效手段。肾血管收缩被认为是AKI的早期表现之一, 超声测量的肾阻力指数(Renal Resistance Index, RRI)可对肾脏微循环的改变进行评价, 反映人体外周及肾脏灌注情况; 尽管近年来许多生物标志物用于发现早期脓毒症急性肾损伤, 但由于各种生物标志物的局限性, 其在临床实践中的价值不高。单个或多个生物标志物联合来预测脓毒症患者的AKI仍是亟待探索的领域。故本文归纳整理了脓毒症相关急性肾损伤患者生物标志物的诊断效能, 评价这些标志物在预测AKI发生时的准确性与局限性及探讨超声联合生物标志物对预测脓毒症AKI的价值, 以期尽早识别脓毒症急性肾损伤, 改善患者预后。

## 关键词

脓毒症, 急性肾损伤, 肾阻力指数, 肝素结合蛋白

## Research Progress on Renal Resistance Index and Biomarkers in Patients with Sepsis-Related Acute Kidney Injury

Yang Yang

Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Apr. 16<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 9<sup>th</sup>, 2024; published: May 17<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Sepsis is the most important cause of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients, leading to a

significantly increased mortality rate in AKI patients. However, there is insufficient understanding of its pathophysiological mechanisms in clinical practice, and effective means for early diagnosis and treatment are lacking. Renal vasoconstriction is considered an early manifestation of AKI, and the renal resistance index (RRI) measured by ultrasound can evaluate changes in renal microcirculation, reflecting peripheral and renal perfusion. Although many biomarkers have been used to detect early sepsis-induced AKI in recent years, their value in clinical practice is limited due to various constraints. The combination of single or multiple biomarkers to predict AKI in septic patients remains an area that urgently needs exploration. Therefore, this review summarizes the diagnostic efficacy of biomarkers for sepsis-related AKI and evaluates the accuracy and limitations of these markers in predicting AKI occurrence. It also discusses the value of ultrasound combined with biomarkers for predicting sepsis-induced AKI, aiming to identify sepsis-induced AKI as early as possible and improve patient prognosis.

## Keywords

Sepsis, Acute Kidney Injury, Renal Resistance Index, Heparin-Binding Protein

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

脓毒症(Sepsis)被定义为因宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,其本质仍然是炎症介导的宿主自身免疫损伤,特征是全身炎症反应综合征(Systemic Inflammatory Response, SIRS) [1]。流行病学调查显示,在正常人群中脓毒症的年发生率约为700/10万人,脓毒症患者的医院死亡率为17%,严重脓毒症患者的死亡率达26%,对全球人类健康和社会经济均造成严重威胁[2]。脓症患者极易并发多器官功能障碍综合征(Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS),其中急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)是脓毒症常见的严重并发症之一,风险高达30%~50%,且并发AKI的脓毒症患者的通常预后更差,病死率可高达70% [3]。急性肾损伤(AKI)是由不同原因引起肾脏滤过功能短期内急性减退或丧失导致的临床综合征,为ICU患者的主要死因之一。全球每年大约有1300余万人被诊断为AKI,重症患者的发生率为5.7%~67.2%,ICU患者AKI住院病死率超过50% [4]。由于AKI诊断具有滞后性,多数脓症患者确诊AKI时已延误了最佳治疗时机,错失AKI早期损伤可逆转阶段,这也是导致AKI患者病死率高的关键因素[5]。AKI的诊断无论是RIFLE分级还是KDIGO的标准均以尿量和肌酐(Serum Creatinine, SCr)作为诊断和判断AKI预后和转归的指标,肌酐作为AKI的标志物,初次变化一般在AKI发生后的24~48h,且在肾小球滤过率下降达到基础值的50%后才会出,由于其上升缺乏敏感性,是导致诊断滞后性的主要原因[6]。而且肌酐和肾小球滤过率的非线性关系导致其不能较灵敏地提示早期肾损伤,脓症患者存在诸多干扰肌酐水平的因素,如肌肉消耗导致肌酐生成减少、液体复苏造成的血液稀释又掩盖了肌酐实际水平的上升等,因此这两个指标实际是肾损害的晚期和非特异性指标,待其发生异常已错过了干预治疗的“黄金期”,难以阻断疾病进展[7]。早期识别AKI具有挑战性,但在ICU临床实践中至关重要,因为更早的识别脓毒症AKI患者可能有助于优化治疗,如迅速恢复肾脏灌注,限制液体,避免肾毒性药物,并可能有助于面临肾脏替代治疗(KRT)的患者,从而改善预后[8]。因此探索并建立特异性好敏感度高的脓毒症AKI的预测工具,以早期采取干预措施对于缓解AKI患者的病情、提高患者生存率具有重要的临床意义和价值。

## 2. 脓毒症肾损伤相关研究

### 2.1. 脓毒症肾损伤流行病学研究

脓毒症肾损伤实质上是宿主对感染性打击产生的炎症反应“失控”，导致肾脏功能障碍[9]。目前，急性肾损伤(AKI)是导致慢性肾脏病的重要原因之一，而住院患者发生 AKI 后的病死率明显升高。尽管部分患者能够度过急性期，但其之后的长期病死率和复发率仍有升高的趋势。近年来，血液净化技术和重症监护治疗水平有了显著进步，但 AKI 患者的病死率仍然居高不下，或者仅有轻微降低。根据临床上最新的以血肌酐及尿量为基础的“肾脏疾病：改善全球预后(KDIGO)标准”，约有 40%的危重患者受到急性肾损伤(AKI)的影响。AKI 对预后的影响非常巨大，在患有 AKI 的危重患者中，约有三分之一在 90 天内死亡，且 90 天后的归因死亡率大约为 10%。在所有危重患者发生的 AKI 中，脓毒症引起的 AKI 约占 50%。

### 2.2. 脓毒症肾损伤病理变化

既往认为，脓毒症时肾脏血管收缩，肾灌注量减少，从而引起 AKI。但是目前越来越多的证据显示，并非所有 AKI 均存在肾血流量的下降[10]。XU J [11]等通过直接注射大肠杆菌入血制造了脓毒血症的动物模型，研究发现注射大肠杆菌后，肾血流量反而出现了增加。因此，有人推测肾内血流分布可能是导致脓毒症 AKI 的因素之一。Calzavacca [12]等在研究中分别测量了肾皮质及髓质的血流量和氧分压，研究发现，脓毒症时肾皮质未在血流量和氧分压方面发生明显变化，但髓质在这两个指标中均出现了明显下降，这个结果验证了上述观点。近年来，CVP 作为 AKI 发生发展的重要独立影响因素，成为脓毒症患者补液量的重要参考指标。有研究认为，较高的 CVP 可能会增加肾静脉压力，从而影响肾小球毛细血管静水压，从而促进 AKI 的发生。由此可见，CVP 对静脉系统的影响也是脓毒症 AKI 发生发展可能存在的机制之一[13]。

### 2.3. 脓毒症肾损伤研究的新进展

随着 2023 年脓毒症相关急性肾损伤：第 28 届急性疾病质量倡议工作组的共识报告开展，提出了新的脓毒症相关急性肾损伤(Sepsis-Associated Acute Kidney Injury, SA-AKI)的定义，其特征是，当 AKI 在脓毒症诊断后 7 天内发生(未分级)时，存在共识脓毒症标准(根据 Sepsis3.0 定义)和 AKI 标准(根据肾脏疾病：改善全球结局建议定义)，同时脓毒症诊断后 48h 内诊断出的 AKI 定义为早期 SA-AKI，研究还提出发现与 AKI 相关的有助于早期诊断的生物标志物是一个深入研究的领域，可以更好地指导临床，改善 SA-AKI 结局[14]。SA-AKI 的许多方面仍然缺乏描述，特别是在儿科人群中，包括其临床定义，流行病学，病理生理学，复苏和液体策略的影响，生物标志物在风险分层中的作用，诊断和治疗指导，以及体外治疗和新治疗对患者预后的影响[15]。第 28 届急性疾病和质量倡议(ADQI)旨在确定成人和儿科人群中的这些知识差距，提出定义，为这一重要领域的进一步研究制定共同框架，并为临床实践提供建议。

## 3. 肾阻力指数的研究及发展动态

### 3.1. 肾阻力指数的定义和测量方法

随着超声技术的发展和仪器性能的提高，床旁超声因其便捷、实时、可重复等特点在重症患者中的应用越来越广泛。因此，肾脏超声成为大多数 AKI 患者评估肾功能以及了解病变肾脏结构特点的首选成像方式。常规超声是临床上最基本的超声检查模式，它根据声波的性质生成灰度图像，在不同密度介质的界面上反射。然而，B 型超声无法评估肾脏功能。在灰度图像中加入多普勒技术能使肾内血管可视化

并实现动态参数的计算, 其中研究最多的是肾动脉阻力指数 RRI [16]。肾血管收缩被认为是 AKI 的早期表现之一, RRI 不仅可反映肾动脉主干的血流阻力, 还可以反映肾内弓形或小叶间动脉的血流曲线变化, 收缩压峰值与肾血管舒张期末血流速度下降之间的关系。研究表明, 升高的肾血管阻力指数与血流动力学参数密切相关, 包括收缩压和舒张压、脉搏压、脉搏波传导速度等, 进而可反映肾动脉僵硬, 是临床监测肾血管情况的重要方式[17]。超声测量 RRI 被认为是一种早期快速识别 AKI 且无创的方法。但血管顺应性和腹内压等许多生理因素均会对 RRI 造成影响。

RRI 是由多普勒超声测量, 通过肾叶间动脉血流速度波形获得的[收缩期峰值流速(Peak Systolic Velocity, PSV)-舒张期末流速(End Diastolic Velocity, EDV)]/PSV 而得到[18]。目前常使用 2~5 MHz 探头来定位肾内血管, 并运用彩色多普勒评估肾脏血流灌注, 连续出现 3~5 个相似波形被视为最佳频谱表现。获得连续 3 次以上测定肾叶间动脉的 PSV 和 EDV 后取其平均值计算 RRI [ $RR = (PSV - EDV) / PSV$ ]。理论上, RRI 的取值可以从 0~1, 一般将 RRI < 0.70 视为正常。但 RRI 的正常参考值范围与年龄有关。通过大量研究中对 RRI 的测量可知, 健康受试者的平均 RRI 正常参考值范围是(0.58 ± 0.05)~(0.64 ± 0.04) [19]。

研究表明, 超声测量的 RRI 可对肾脏微循环的改变进行评价。当有效循环血容量不足时, 机体代偿性收缩外周血管, 因肾脏血管上的缩血管物质受体分布更有优势, 肾血管在代偿时收缩更加明显, 从而引起肾血管阻力增加, 因此, RRI 的变化可相对反映外周及肾脏灌注情况, RRI 较高常提示肾脏血流灌注不足[20]。有证据表明, RRI 可用于早期预测脓毒症患者发生 AKI 的可能性, 其受试者工作下曲面积(AUC)为 0.90, 具有较好的预测价值, 并可以区分短暂性和持续性 AKI [21]。目前, 动物实验证实, RRI 的变化与脓毒症所致 AKI 有关, 但相关临床研究还在进一步深入中。这些优点证明, 超声监测 RRI 是一种同时具有实用性和适用性的手段, 可以作为早期预测、诊断 AKI 的无创、非侵入性、敏感度及特异性均较高的监测指标, 特别是对于危重患者肾功能不全或肾功能不可逆性损伤的评估[22]。

### 3.2. 肾阻力指数目前面临的临床问题

但监测 RRI 也有很多局限性。首先, 多普勒测量不能反映微循环血管张力, 意味着 RRI 不能提供关于肾血流微循环的相关数据, 而这些数据在评估 AKI 时又十分必要[23]。近年来超声造影技术飞速发展, 该技术对微血流的显示更为清晰, 是监测微循环的又一有效方法, 可以弥补常规多普勒超声测量的不足; 其次, 肾脏超声的主观性和测量的精度(通过观察者间的差异与多普勒测量的差异来评估)是确定 RRI 的主要限制[24]。最后, 每个影响 RRI 的测量值因素在临床研究中均可能成为一个潜在的混杂因素。超声测量 RRI 具有快速、可重复和非侵入性等优势, 可用于评估危重患者是否处于 AKI 状态, 进而实时监测并反映肾脏的血流灌注情况。RRI 除受肾脏固有特性的影响外, 还受心脏血管功能和其他器官功能的影响, 且肾脏和血流动力学因素的相对作用有很大重叠, 不能将其认为是一个纯粹的肾脏相关参数[25]。但 RRI 能在许多不同的临床情景中提供可靠的肾脏及肾外信息, 包括诊断和预后, 尤其作为危重患者早期发现 AKI 进展及其可逆性的参考指标。

### 4. 脓毒症肾损伤生物标志物的研究进展

由于血清肌酐、尿量的局限性, 近年来学者们做出了很大努力来开发新的生物标志物以增强急性肾损伤的诊断和治疗[26]。结合急性肾损伤的连续性特点, 生物标志物可大致分为两大类: 损伤标志物和功能障碍标志物, 反映肾小管受损的标志物, 如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肾损伤因子 1 (KIM-1), AKI 早期诊断的生物标志物一直是研究的热点, 如胱抑素 C (CysC)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)等, 识别这些代表肾小管健康的血清和尿液生物标志物的进展在 AKI 中得到了广泛的研究, 并可以补充血清肌酐以改善患者管理[27]。生物标志物可以补充并提供血清肌酐升高的机制背景, 并改善不同环境下肾脏疾病的临床管理。

#### 4.1. 人中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)

人中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, NGAL)是脂质运载蛋白超家族的一种 25-kDa 糖蛋白[28]。它在肾、肺、肝、胃肠道等器官中以恒定低速率表达, NGAL 在肾中的主要产生位点是集合管的闰细胞。在正常情况下, 尿 NGAL 水平较低, 因为滤过的 NGAL 几乎完全被近端肾小管细胞以巨蛋白依赖的方式重吸收。在肾小管损伤后, 由于单体 NGAL 表达的显著上调且与损伤相关的快速动力学, NGAL 可在 2 小时至 3 小时内被检测到, 远早于血清肌酐浓度的增加, 因此 NGAL 作为 AKI 生物标志物被广泛研究[29]。

早期明确诊断脓毒症患者急性肾损伤对改善患者预后具有重要意义。目前临床诊断 AKI 以血肌酐、尿量及中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)为主要指标, 但血肌酐水平变化滞后于肾损伤, 液体复苏与利尿剂的使用可导致尿量偏差, NGAL 虽可用于常规 AKI 的早期诊断, 但在炎症反应及脓毒症状态下, 嗜中性粒细胞与上皮细胞可从各种组织释放出不同形式的 NGAL, 导致肾脏特异性形式的 NGAL 检测受到影响, 限制了其在脓毒症相关 AKI 早中期诊断中的应用。肝素结合蛋白(Heparin-Binding Protein, HBP)是一种新型感染相关生物标志物, 与脓毒症相关 AKI 的发生相关, 但目前尚无脓毒症相关 AKI 患者血浆 HBP 动态变化的报道, 探讨其对脓毒症相关 AKI 早期诊断的价值[30]。

#### 4.2. 肝素结合蛋白(HBP)

近年来, 肝素结合蛋白(Heparin-Binding Protein, HBP)作为一种新近应用于临床的生物标志, 在脓毒症等感染性疾病的早期诊断和预后判断中优于传统标志物, HBP 对于病情的严重程度及判断预后也有明显优势[31]。一项旨在探讨 HBP 在脓毒症 AKI 潜在致病机制的研究中, CLP 小鼠在脓毒症 AKI 后 24 h 肾脏组织产生的 HBP 明显升高, 而在注射肝素抑制 HBP 表达后, 肾损伤程度又得以减轻; 同时该研究还发现, HBP 可通过激活 M1 巨噬细胞, 抑制 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的分泌, 在脓毒症所致 AKI 初始炎症反应中发挥重要作用[32]。有研究提示, HBP 可引起肾脏上皮细胞的炎症, 可能是改变了肾小球滤过及肾小管的功能, HBP 血浆水平升高与 AKI 的发生具有相关性。肾脏的组织间质空间有限, 液体循环缓慢, 组织中 HBP 浓度可能远高于血浆中的 HBP 浓度, 因此, 与血浆 HBP 水平相比, 肾细胞具有较高的 HBP 暴露阈值, 可产生更为严重的肾脏细胞炎症反应[33]。Tverring [34]等对 HBP 在 AKI 中的临床应用做了更深入的研究, 该研究在 AKI 临床风险模型中加入血浆 HBP 后, 明显扩大了受试者工作特征曲线(ROC)面积, 血浆 HBP 提高了感染性 AKI 已知临床危险因素的预测价值。近期一项旨在确定脓毒症相关 AKI 危险因素的研究同样支持这一结论, 研究显示, 与没 AKI 的脓症患者相比, AKI 脓毒症患者的血浆 HBP 水平更高, 且其水平随着 AKI 严重程度的增加而升高。这些研究均证实, HBP 是 AKI 的一个有价值的新型生物标志物, 同时也为进一步研究 AKI 发病机制和新的治疗方法提供参考[35]。

已有研究表明, HBP 的分子病理机制涉及脓毒症、心呼吸衰竭和各种感染过程中的血管渗漏、趋化和炎症。它不仅被认为是一种有前景的诊断标志物, 而且与疾病严重程度具有预后相关性。自 2015 年以来, 已有 7 项临床试验完成了 HBP 作为预测脓毒症预后、促进早期诊断和验证严重脓毒症的生物标志物的作用[36]。HBP 包含多种生物标志物样特征, 包括中性粒细胞对感染的快速释放, 对急诊科脓毒症的高敏感性和特异性, 与脓毒症引起的肺和肾功能障碍相关, 并已被不同国家的多个独立研究小组验证。根据现有临床试验结果, 脓症患者, 特别是器官功能障碍患者的 HBP 显著升高。因此肝素结合蛋白作为血液中中性粒细胞来源介质的一个重要指标, 是一种有前景的脓毒症 AKI 新生物标志物。它不仅对诊断感兴趣, 而且为 AKI 的发病机制和治疗方法的未来研究打开了大门。

## 5. 结语

脓毒症急性肾损伤的作用机制十分复杂, 且预后差, 因此发现新的生物标志物, 以便尽快识别脓毒

症急性肾损伤显得尤为重要,有助于尽早采取有效的治疗措施,以降低脓毒症患者的病死率。肝素结合蛋白(HBP)作为生物标志物在肾脏疾病中的研究备受关注。其在炎症反应和内皮细胞损伤中的作用使其成为肾脏疾病的潜在标志物。结合肾阻力指数(床旁超声测量得出),可以更全面地评估肾脏功能状态,并为肾脏疾病的早期诊断和治疗提供更准确的参考。通过研究肝素结合蛋白与肾阻力指数之间的关联,可以帮助临床更好地了解肾脏疾病的发展过程,为临床医生提供更具针对性的诊断和治疗方案。此外,结合肝素结合蛋白和肾阻力指数的研究也有助于推动个性化医学的发展,为患者提供更精准的医疗服务,提高治疗效果和预后。因此,深入研究肝素结合蛋白与肾阻力指数的关系对于肾脏疾病的早期诊断、治疗和预防具有重要的临床意义,有望为肾脏疾病的个体化治疗和精准医疗提供新的思路和方法。

## 参考文献

- [1] Liu, D., Huang, S.Y., Sun, J.H., *et al.* (2022) Sepsis-Induced Immune Suppression: Mechanisms, Diagnosis and Current Treatment Options. *Military Medical Research*, **9**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00422-y>
- [2] Chiu, C. and Legrand, M. (2021) Epidemiology of Sepsis and Septic Shock. *Current Opinion in Anaesthesiology*, **34**, 71-76. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000958>
- [3] Poston, J.T. and Koyner, J.L. (2019) Sepsis Associated Acute Kidney Injury. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, **364**, K4891. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4891>
- [4] White, K.C., Serpa-Neto, A., Hurford, R., *et al.* (2023) Sepsis-Associated Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit: Incidence, Patient Characteristics, Timing, Trajectory, Treatment, and Associated Outcomes. A Multicenter, Observational Study. *Intensive Care Medicine*, **49**, 1079-1089. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07138-0>
- [5] Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C.L., Gómez, H., *et al.* (2019) Acute Kidney Injury from Sepsis: Current Concepts, Epidemiology, Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Kidney International*, **96**, 1083-1099. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.026>
- [6] Kuwabara, S., Goggins, E. and Okusa, M.D. (2022) The Pathophysiology of Sepsis-Associated AKI. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, **17**, 1050-1069. <https://doi.org/10.2215/CJN.00850122>
- [7] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group (2022) KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **102**, S1-S127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
- [8] De Boer, I.H., Khunti, K., Sadusky, T., *et al.* (2022) Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*, **102**, 974-989. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.08.012>
- [9] Kounatidis, D., Vallianou, N.G., Psallida, S., *et al.* (2024) Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: Where Are We Now? *Medicina*, **60**, Article No. 434. <https://doi.org/10.3390/medicina60030434>
- [10] Zambianchi, L., Di, Nunzio, M., Cignesi, D., *et al.* (2023) New Perspectives in Post-Surgical Acute Kidney Injury during Sepsis. *Giornale Italiano Di Nefrologia: Organo Ufficiale Della Societa Italiana Di Nefrologia*, **40**, 2023-Vol3.
- [11] Xu, J., Ma, X., Yu, K., *et al.* (2021) Lactate Up-Regulates the Expression of PD-L1 in Kidney and Causes Immunosuppression in Septic Acute Renal Injury. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, **54**, 404-410. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.10.006>
- [12] Calzavacca, P., Booth, L.C., Lankadeva, Y.R., *et al.* (2019) Effects of Clonidine on the Cardiovascular, Renal, and Inflammatory Responses to Experimental Bacteremia. *Shock (Augusta, Ga.)*, **51**, 348-355. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001134>
- [13] Xiao, Z., Huang, Q., Yang, Y., *et al.* (2022) Emerging Early Diagnostic Methods for Acute Kidney Injury. *Theranostics*, **12**, 2963-2986. <https://doi.org/10.7150/thno.71064>
- [14] Zarbock, A., Nadim, M.K., Pickkers, P., *et al.* (2023) Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: Consensus Report of the 28th Acute Disease Quality Initiative Workgroup. *Nature Reviews Nephrology*, **19**, 401-417. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00683-3>
- [15] Tomar, A., Kumar, V. and Saha, A. (2021) Peritoneal Dialysis in Children with Sepsis-Associated AKI (SA-AKI): An Experience in a Low- to Middle-Income Country. *Paediatrics and International Child Health*, **41**, 137-144. <https://doi.org/10.1080/20469047.2021.1874201>
- [16] Di Nicolò, P. and Granata, A. (2019) Renal Intraparenchymal Resistive Index: The Ultrasonographic Answer to Many Clinical Questions. *Journal of Nephrology*, **32**, 527-538. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-00567-x>
- [17] Maksoud, A.A.A., Sharara, S.M., Nanda, A., *et al.* (2019) The Renal Resistive Index as a New Complementary Tool to

- Predict Microvascular Diabetic Complications in Children and Adolescents: A Groundbreaking Finding. *Annals of Translational Medicine*, **7**, 422. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.08.65>
- [18] Das, P.K., Maurya, S.K., Nath, S.S., *et al.* (2023) Furosemide Stress Test and Renal Resistive Index for Prediction of Severity of Acute Kidney Injury in Sepsis. *Cureus*, **15**, E44408. <https://doi.org/10.7759/cureus.44408>
- [19] Karasu, B.B. and Emekli, E. (2023) The Relationship of Renal Augmented Velocity Index with Ventricular-Arterial Coupling in Comparison to Renal Resistive Index: Analysis by Means of Arterial and Ventricular Elastances in Hypertensive Patients. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, **42**, 2143-2154. <https://doi.org/10.1002/jum.16285>
- [20] Ruiz, S., Vardon-Bounes, F., Virtos, M., *et al.* (2023) Influence of Arterial Blood Gases on the Renal Arterial Resistive Index in Intensive Care Unit. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 541. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04407-w>
- [21] Zaitoun, T., Megahed, M., Elghoneimy, H., *et al.* (2024) Renal Arterial Resistive Index versus Novel Biomarkers for the Early Prediction of Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Internal and Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s11739-024-03558-y>
- [22] George, R., Sonika, U., Mahajan, B., *et al.* (2023) Diagnostic Utility of Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Renal Resistive Index in Patients of Decompensated Cirrhosis with Acute Kidney Injury. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, **55**, 1230-1235. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.03.002>
- [23] Krittanawong, C., Escobar, J., Virk, H.U.H., *et al.* (2023) Carotid and Renal Vascular Disease. *Current Problems in Cardiology*, **49**, Article ID: 102056. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102056>
- [24] Liu, N., Liu, C., Qu, Z., *et al.* (2023) Association between the Triglyceride-Glucose Index and Chronic Kidney Disease in Adults. *International Urology and Nephrology*, **55**, 1279-1289. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03433-9>
- [25] Manukyan, M., Falkovskaya, A., Mordovin, V., *et al.* (2022) Favorable Effect of Renal Denervation on Elevated Renal Vascular Resistance in Patients with Resistant Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article ID: 1010546. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1010546>
- [26] Fan, X., Zhang, X., Liu, L.C., *et al.* (2022) Hemopexin Accumulates in Kidneys and Worsens Acute Kidney Injury by Causing Hemoglobin Deposition and Exacerbation of Iron Toxicity in Proximal Tubules. *Kidney International*, **102**, 1320-1330. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.07.024>
- [27] Flamm, S.L., Wong, F., Ahn, J., *et al.* (2022) AGA Clinical Practice Update on the Evaluation and Management of Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, **20**, 2707-2716. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.08.033>
- [28] Petrova, I., Alexandrov, A., Vladimirov, G., *et al.* (2023) NGAL as Biomarker of Clinical and Subclinical Damage of Kidney Function after Coronary Angiography. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, **13**, Article No. 1180. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061180>
- [29] Romejko, K., Markowska, M. and Niemczyk, S. (2023) The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 10470. <https://doi.org/10.3390/ijms241310470>
- [30] Virzì, G.M., Mattiotti, M., Milan Manani, S., *et al.* (2023) Peritoneal NGAL: A Reliable Biomarker for PD-Peritonitis Monitoring. *Journal of Nephrology*, **36**, 2139-2141. <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01547-y>
- [31] Barber, G., Tanic, J. and Leligdowicz, A. (2023) Circulating Protein and Lipid Markers of Early Sepsis Diagnosis and Prognosis: A Scoping Review. *Current Opinion in Lipidology*, **34**, 70-81. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000870>
- [32] Liao, Y.E., Liu, J. and Arnold, K. (2023) Heparan Sulfates and Heparan Sulfate Binding Proteins in Sepsis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **10**, Article ID: 1146685. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1146685>
- [33] Liu, P., Chen, D., Lou, J., *et al.* (2023) Heparin-Binding Protein as a Biomarker of Severe Sepsis in the Pediatric Intensive Care Unit: A Multicenter, Prospective Study. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, **539**, 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.11.028>
- [34] Tverring, J., Nielsen, N., Dankiewicz, J., *et al.* (2020) Repeated Measures of Heparin-Binding Protein (HBP) and Procalcitonin during Septic Shock: Biomarker Kinetics and Association with Cardiovascular Organ Dysfunction. *Intensive Care Medicine Experimental*, **8**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s40635-020-00338-8>
- [35] Xiang, Z., Zhang, Z., Chen, X., *et al.* (2022) Development and Application of Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay for Quantitation of Heparin-Binding Protein. *Analytical Biochemistry*, **657**, Article ID: 114906. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2022.114906>
- [36] Xue, H. and Yu, F. (2023) Changes in Heparin-Binding Protein, Procalcitonin, and C-Reactive Protein within the First

---

72 Hours Predict 28-Day Mortality in Patients Admitted to the Intensive Care Unit with Septic Shock. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, **29**, E938538.  
<https://doi.org/10.12659/MSM.938538>