

肾部分切除术后急性肾损伤早期的监测指标

卢雅立, 徐湄, 李毅, 郭晋, 蒋愈, 曾维安, 赖仁纯*
(华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心麻醉科, 广东 广州, 510060)

摘要:【目的】探讨肾部分切除术后急性肾损伤指标早期监测效能。【方法】76 例肾癌患者在我院接受肾部分切除术, 术后根据急性肾损伤诊断标准将患者分为两组: 急性肾损伤组和非急性肾损伤组, 采用受试者工作特征曲线评价急性肾损伤生化指标判断急性肾损伤的效能。【结果】24 例(31.6%)患者术后发生急性肾损伤, 其余 52 例(68.4%)患者术后未发生肾损伤, 肾损伤组患者术中肾血管阻断的时间(min)较非肾损伤组长(30 ± 19 vs 24 ± 9 , $P = 0.03$), 肾损伤组有 5 例(20%)患者术中接受输血而非肾损伤组仅有 8 例(15%)患者接受输血($P = 0.011$), 肾损伤组患者住院时间较非肾损伤组患者长($P = 0.017$)。术后 24 h 和 48 h 血清胱抑素 C 水平具有良好预测急性肾损伤效能, 其 AUC 分别为 0.790 [95%CI 0.688 ~ 0.893, $P = 0.000$] 和 0.754 (95% CI 0.646 ~ 0.863, $P = 0.000$)。多元回归分析发现术后急性肾损伤危险因素包括输血 ($P = 0.028$) 和术后 24 h 血清胱抑素 C 浓度($P = 0.018$)。【结论】术后血清胱抑素 C 可能是肾部分切除术后急性肾损伤早期监测指标, 输血和术后血清胱抑素 C 浓度可能是术后急性肾损伤独立危险因素。

关键词: 肾部分切除术; 急性肾损伤; 胱抑素 C; β_2 微球蛋白

中图分类号: R617 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2013)06-0911-06

Early Predictors for Postoperative Acute Kidney Injury after Partial Nephrectomy

LU Ya-li, XU Mei, LI Yi, GUO Jin, JIANG Yu, ZENG Wei-an, LAI Ren-chun*

(Department of Anesthesiology, State Key Laboratory of Oncology in Southern China // Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract: 【Objective】 To explore the ability of biomarkers in predicting acute kidney injury (AKI) after partial nephrectomy. 【Methods】 A prospective study of 76 patients undergoing partial nephrectomy in our center were enrolled. The patients were divided into two groups according to the situation of acute kidney injury: acute kidney injury group (AKI group) and no acute kidney injury group (no AKI group). Receiver operator characteristic (ROC) curves were generated and the area under the curve (AUCs) was compared. 【Results】 Twenty-four (31.6%) subjects developed AKI while fifty-two (68.4%) subjects developed no AKI. Clamping time in AKI group was longer than that in no AKI group (30 ± 19 min vs 24 ± 9 min, $P = 0.03$). Five (20%) patients received blood infusion in AKI group while eight (15%) patients received blood infusion in no AKI group ($P = 0.011$). AKI was associated with prolonged hospitalization ($P = 0.017$). The area under ROC curve for AKI prediction was 0.790 [95% confidence interval (CI) 0.688 to 0.893, $P = 0.000$] for serum cystatin C 24 hours after surgery and 0.754 (95% CI 0.646 to 0.863, $P = 0.000$) for serum cystatin C 48 hours after surgery. Multivariate regression analysis showed transfusion (coefficient 0.287, $P = 0.028$) and 24 hours serum cystatin C (coefficient 2.441, $P = 0.018$) correlated with AKI. 【Conclusions】 Postoperative serum cystatin C may be an early predictor for AKI after partial nephrectomy. Transfusion and postoperative serum cystatin C may be independent risk factors for AKI after partial nephrectomy.

Key words: partial nephrectomy; acute kidney injury; cystatin C; β_2 microglobulin

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(6):911-916]

收稿日期: 2013-06-24

基金项目: 广东省科技计划项目(2012B031800034)

作者简介: 卢雅立, 硕士研究生, 主治医师, E-mail: luy1@sysucc.org.cn; * 通信作者: 赖仁纯, 副主任医师, E-mail: lairch@sysucc.org.cn

肾部分切除术后急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是肾部分切除术后常见且严重的并发症, 其发生率高达 21% 以上^[1], 严重的 AKI 引起的死亡率高达 50% 以上^[2]。即使最轻微的肾损伤也是患者近期及远期死亡率的危险因素^[3-5], 不能早发现并干预 AKI 是 AKI 患者死亡率未能得到改善的主要原因^[6], 因此寻求急性肾损伤的早期敏感指标有助于能够及时采取有效干预措施去预防和治理急性肾损伤。半个世纪以来, 血清肌酐一直是临床肾功能主要监测指标但其敏感的局限性也已逐渐被认识到, 只有当肾小球滤过率下降超过 50%, 血浆肌酐水平才上升, 所以肌酐并不是急性肾损伤的早期诊断指标。最近研究发现许多新型的血/尿生化指标可以预测 AKI。心脏手术或危重患者研究结果显示血清胱抑素 C 是一种可靠的肾功能指标, 其浓度可以预测术后急性肾损伤的发生^[7-8]。 β_2 微球蛋白是一种肾小管损伤的早期敏感指标^[9]。但是胱抑素 C 及 β_2 微球蛋白对肾部分切除术患者术后急性肾损伤的早期预测效能尚未得到研究。因此, 本研究目的评价这些临床常用的生化指标在肾部分切除术后早期急性肾损伤的预测效能。

1 材料与方法

1.1 研究对象

在这项前瞻性研究中, 76 例肾癌患者于 2012 年 1 月至 12 月在中山大学肿瘤防治中心泌尿外科行单侧肾部分切除术。入选标准患者行单侧开放或腹腔镜下肾部分切除术。排除标准包括患者行双侧肾部分切除术; 患者合并有慢性肾功能不全; 年龄小于 18 岁; 术前使用肾毒性药物。

1.2 麻醉方法

患者入室后常规心电监测、无创血压及脉搏血氧饱和度监测。开放静脉后, 输入平衡液, 静脉注射异丙酚 1.5 mg/kg, 芬太尼 4 μ g/kg, 顺式苯磺酸阿曲库铵 0.15 mg/kg 行麻醉诱导, 气管插管成功后机控呼吸, 调节呼吸参数保证呼气末 CO_2 浓度在 35 ~ 45 mmHg。吸入七氟醚 2% ~ 3%, 瑞芬太尼 0.1 ~ 0.2 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹ 维持麻醉深度, 根据手术要求静注顺式苯磺酸阿曲库铵维持肌松。麻醉后经桡动脉穿刺持续监测动脉压, 颈内静脉穿刺置管用于输血输液, 术中维持尿量于 0.5 mL \cdot kg⁻¹ \cdot

h⁻¹ 以上。

1.3 手术方法

所有肾部分切除术都是由我院泌尿科同一团队完成, 肾动静脉在肾门被阻断, 阻断后立即放置碎冰, 延长肾阻断时间, 阻断前术中常规使用肌酐静脉静滴以减少肾损伤。

1.4 肾功能指标监测

术前、术后第一天、第二天监测血清胱抑素 C (Cystatin C) 及血清肌酐 (Creatinine, Cr) 浓度、血/尿 β_2 微球蛋白 (β_2 microglobulin, β_2 MG)、尿液微量白蛋白 (Urine microalbuminuria, MALB)、尿液 α_1 微球蛋白 (α_1 -microglobulin, α_1 MU)。

1.5 研究终点及分组

研究终点为术后急性肾损伤 (AKI), AKI 定义为术后 48 h 内血清肌酐水平比基础值上升至少 50%。我们根据研究终点把患者分为急性肾损伤组 (AKI group) 和非急性肾损伤组 (no AKI group)。

1.6 数据收集

记录患者一般情况, 包括年龄、性别、体质量指数、嗜烟史、嗜酒史、既往病史包括高血压、糖尿病和肾病史。记录患者术前、阻断肾门前及松开肾门后心率 (heart rate, HR) 和平均血压 (mean blood pressure, MBP)。记录术中晶体液、胶体液、手术失血量、输血情况、尿量、肾血管阻断时间及手术时间。监测术后 3 d 24 h 尿量和住院时间。

1.7 统计方法

采用 SPSS16.0 软件进行数据统计学分析。先对急性肾损伤组和非急性肾损伤组患者计量资料进行正态分布分析, 符合正态分布计量资料采用 *t* 检验, 不符合正态分布的计量资料分析采用 Mann-Whitney *U* 检验, 计数资料采用卡方检验或者 Fisher's 精确分析检验。受试者工作特征曲线 (the curve of the receiver operating characteristic, ROC) 评价肾损伤生化指标判断急性肾损伤的能力。ROC 下的面积 (the area under the curve of the receiver operating characteristic, AUC-ROC) 在 0.90-1.00 表示优秀预测能力, 0.80-0.89 表示良好预测能力, 0.70-0.79 表示预测能力一般 AUC 越接近于 1, 说明诊断效果越好。AUC 在 0.5 ~ 0.7 时有较低准确性, AUC 在 0.7~0.9 时有一定准确性, AUC 在 0.9 以上时有较高准确性。AUC = 0.5 时, 说明诊断方法完全不起作用, 无诊断价值。对临床相关的围术期影响因素及实验室指标进行单因素分析, 然

后对于单因素分析 P 值小于 0.2 的因素进行多元回归分析以筛选术后急性肾损伤独立危险因素。 $P < 0.05$ 认为差异具有显著性意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般情况

76 例肾部分切除术患者的一般情况和临床情况见表 1 及图 1-2。24 例(31.6%)患者发生急性肾损伤,其余 52 例(68.4%)患者未发生肾损伤,没有患者需要肾替代治疗,围术期无患者死亡。肾损伤组患者术前尿液微量白蛋白(MALB)浓度较非肾损伤组患者高($P = 0.011$),肾损伤组患者术前尿液 $\alpha 1$ 微球蛋白($\alpha 1\text{MU}$)浓度较非肾损伤组患者高($P = 0.006$)。肾损伤组患者术中肾血管阻断的时间(min)较非肾损伤组长(30 ± 19 vs 24 ± 9 , $P = 0.03$),肾损伤组有 5 例(20%)患者术中接受输血而非肾损伤组仅有 8 例(15%)患者接受输血($P = 0.011$),肾损伤组患者住院时间较非肾损伤组患者长($P = 0.017$)。

2.2 肾损伤组与非肾损伤组患者的肾功能指标变化

两组患者肾损伤指标 [血清胱抑素 C (Cys-C)、血 $\beta 2$ 微球蛋白浓度($\beta 2\text{MG}$)、尿 $\beta 2$ 微球蛋白浓度($\beta 2\text{MG}$)、尿液微量白蛋白浓度(MALB)、尿液 $\alpha 1$ 微球蛋白浓度($\alpha 1\text{MU}$)变化见于图 3-7。肾损伤指标预测术后 AKI 的效能见于表 2。对于 AKI,术后 24 h 血清 Cys-C 也具有好的诊断能力,其 AUC 为 0.790 (95% CI 0.688-0.893, $P = 0.000$),术后 24 h 血清 $\beta 2\text{MG}$ 诊断能力较差,其 AUC 为 0.593 (95% CI 0.443-0.743, $P = 0.193$),术后 24 h 尿指标诊断 AKI 能力均较差,尿 MALB 的 AUC 为 0.456 (95% CI 0.320-0.592, $P = 0.539$),尿 $\alpha 1\text{MU}$ 的 AUC 为 0.539 (95% CI 0.389-0.690, $P = 0.584$),尿 $\beta 2\text{MG}$ 的 AUC 为 0.571 (95% CI 0.431-0.710, $P = 0.325$);同样对于 AKI,术后 48 h 血清 Cys-C 也具有好的诊断能力,其 AUC 为 0.754 (95% CI 0.646-0.863, $P = 0.000$),术后 48 h 血清 $\beta 2\text{MG}$ 诊断能力较差,其 AUC 为 0.534 (95% CI 0.381-0.687, $P = 0.635$),术后 48 h 尿指标诊断 AKI 能力均较差,尿 MALB 的 AUC 为 0.507 (95% CI 0.370-0.644, $P = 0.920$),尿 $\alpha 1\text{MU}$ 的 AUC 为 0.522 (95% CI 0.374-0.670, $P = 0.759$),尿 $\beta 2\text{MG}$ 的 AUC 为

表 1 急性肾损伤组与非急性肾损伤组患者一般情况

Table 1 Characteristics of patients developing AKI compared with those who did not develop AKI

Characteristics	AKI group	No AKI group	P value
No.	24	52	
Demographic data			
Age/years	51 \pm 13	47 \pm 12	0.701
Male/ Female	17/7	35/17	0.759
Body mass index	24.9 \pm 2.9	24.1 \pm 2.8	0.604
Smoking	8	17	0.956
Alcohol	4	5	0.299
Kidney disease	1	1	0.535
Diabetes mellitus	3	2	0.177
Hypertension	9	16	0.562
Surgical factors			
Colloid fluids /mL	1146 \pm 403	1152 \pm 427	0.893
Crystalloid fluids /mL	1900 \pm 545	1813 \pm 485	0.899
Urine output /mL	875 \pm 1156	597 \pm 412	0.066
Estimate blood loss/mL	317 \pm 585	209 \pm 217	0.152
Clamping time/min	30 \pm 19	24 \pm 9	0.030
Operative time/min	173 \pm 60	152 \pm 41	0.103
Hospital stay /d	14 \pm 6	12 \pm 4	0.017
Transfusion	5	8	0.011
24 h urine volume/mL	2901 \pm 1102	3430 \pm 1126	0.765
48 h urine volume/mL	3040 \pm 880	3494 \pm 1065	0.477
72 h urine volume/mL	3361 \pm 1105	3692 \pm 937	0.726

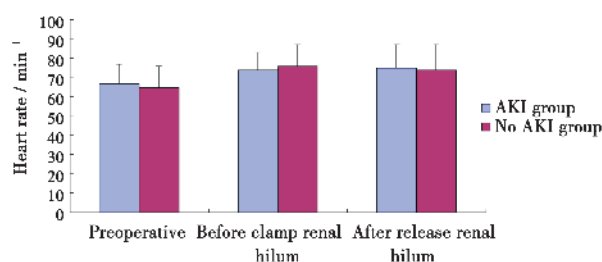


图 1 两组患者心率的变化

Fig.1 The change of heart rate in both groups

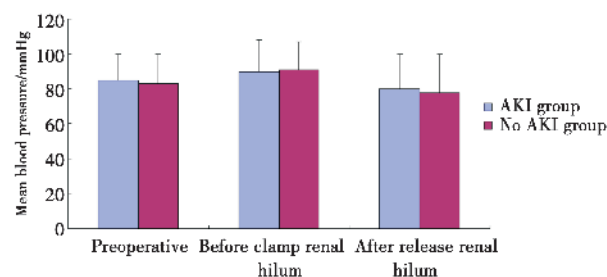


图 2 两组患者平均血压的变化

Fig.2 The change of mean blood pressure in both groups

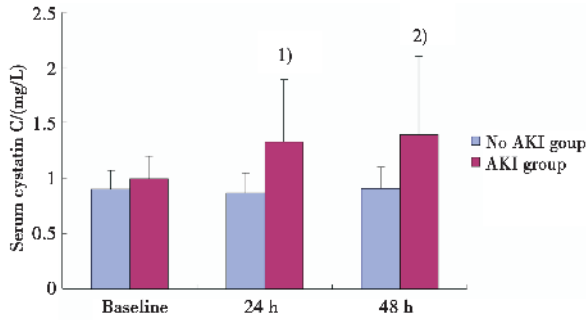


图 3 两组患者血清胱抑素 C 的变化

Fig.3 The change of serum cystatin C in both groups

1)P = 0.001 vs no AKI group; 2)P = 0.002 vs no AKI group

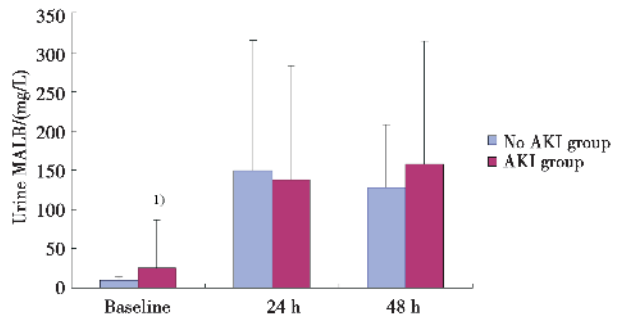


图 6 两组患者尿 MALB 的变化

Fig.6 The change of urine MALB in both groups

1)P = 0.011 vs no AKI group

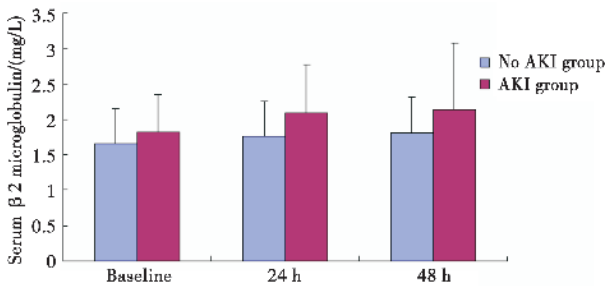


图 4 两组患者血清 beta 2 微球蛋白的变化

Fig.4 The change of serum beta 2 microglobulin in both groups

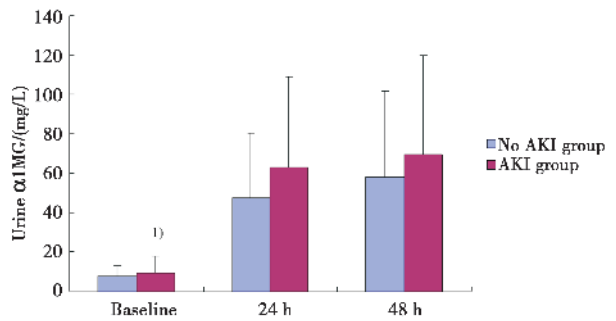


图 7 两组患者尿 alpha 1MG 的变化

Fig.7 The change of urine alpha 1MG in both groups

1)P = 0.006 vs no AKI group.

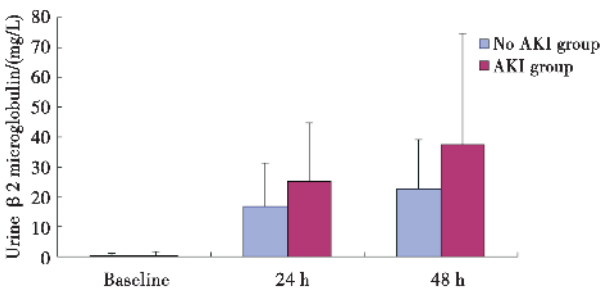


图 5 两组患者尿 beta 2 微球蛋白的变化

Fig.5 The change of urine beta 2 microglobulin in both groups

0.584 (95% CI 0.439-0.729, P = 0.243)。

2.3 血清胱抑素 C 诊断 AKI 的敏感性和特异性

术后 24 h 血清胱抑素 C 浓度预测 AKI 的敏感性为 0.708, 特异性为 0.712, 其阈值为 0.965 mg/L; 术后 48 h 血清胱抑素 C 浓度预测 AKI 的敏感性为 0.667, 特异性为 0.654, 其阈值为 1.005 mg/L。

2.4 术后急性肾损伤(AKI)的独立危险因素

表 2 肾功能指标预测急性肾损伤的效能特征

Table 2 Performance characteristics of renal markers to predict acute kidney injury

Renal Markers	AUC-ROC (95% CI)	P value
At 24 h after partial nephrectomy		
Serum cystatin C	0.790 (0.688-0.893)	0.000 ¹⁾
Serum beta 2 microglobulin	0.593 (0.443-0.743)	0.193
Urine MALB	0.456 (0.320-0.592)	0.539
Urine alpha 1MG	0.539 (0.389-0.690)	0.584
Urine beta 2 microglobulin	0.571 (0.431-0.710)	0.325
At 48 h after partial nephrectomy		
Serum cystatin C	0.754 (0.646-0.863)	0.000 ¹⁾
Serum beta 2 microglobulin	0.534 (0.381-0.687)	0.635
Urine MALB	0.507 (0.370-0.644)	0.920
Urine alpha 1MG	0.522 (0.374-0.670)	0.759
Urine beta 2 microglobulin	0.584 (0.439-0.729)	0.243

1) compared with AKI group

单因素分析发现糖尿病史、术中尿量、手术时间、阻断时间、输血、术后 48 h 和 72 h 尿量、术后

24 h 和 48 h 血清胱抑素 C 浓度、术前 MALB 和 $\alpha 1\text{MG}$ 浓度、术后 24 h 和 48 h 血 $\beta 2$ 微球蛋白浓度以及术后 48 h 尿 $\beta 2$ 微球蛋白浓度均是术后急性肾损伤独立危险因素。多元回归分析发现术后急性肾损伤危险因素只包括输血 ($P = 0.028$) 和术后 24 h 血清胱抑素 C 浓度 ($P = 0.018$)。

3 讨 论

肾部分切除术是治疗小肾细胞癌主要治疗方式,与肾癌根治术具有同样的肿瘤远期效果,同时保留肾功能和改善总体生存率。最新指南认为肾部分切除术是 T1a 期肾癌一线治疗方式,而且也是较大肾癌的首选手术方式^[10-11]。肾部分切除术中阻断肾门有助于减少术中手术出血量并改善手术视野,有利于手术顺利进行。但是肾门阻断引起肾缺血再灌注损伤可导致术后急性肾损伤的发生。目前急性肾损伤的定义还没具体统一,从一致性和可重复性上考虑,我们定义 AKI 为术后血清肌酐水平比术前上升超过 50%^[8]。本研究发现 24 例(31.6%)患者发生急性肾损伤,其余 52 例(68.4%)患者未发生肾损伤,高于 Fergany 等研究^[1],其可能跟肾门阻断时间较长有关。AKI 患者住院时间延长,这与其他研究结果相似^[8]。

虽然血清肌酐是临床上常用的急性肾损伤指标,但其受到许多肾外因素影响,包括年龄、人种、性别、肌肉类型、药物代谢率、蛋白重吸收和围术期液体和碳水化合物。血清肌酐与肾小球滤过率呈非线性关系意味着即使肾小球滤过率下降超过 50%,血清肌酐正常也可能处于正常范围,所以血清肌酐水平并不是急性肾损伤的早期敏感指标^[13-14]。

胱抑素 C 是一种半胱氨酸蛋白抑制蛋白 C,胱抑素 C 受人种和肌肉含量影响较小,其比血清肌酐更能反映肾小球滤过率。许多研究认为胱抑素 C 是临床上诊断 AKI 良好指标之一,其广泛应用于危重病人和心脏手术后患者。另外还有一系列研究认为胱抑素 C 是危重患者或心脏手术患者 AKI 早期诊断指标^[7,12]。本研究发现术后 24 ~ 48 h 胱抑素水平均上升,与胱抑素 C 在心脏手术和危重患者研究结果相似^[8],这说明了血清胱抑素 C 浓度也是肾部分切除术后急性肾损伤的早期诊断指标。

$\beta 2$ 微球蛋白是一种低分子量血清蛋白,它

是细胞表面人类淋巴细胞抗原(HLA)的 β 链(轻链)部分(为一条单链多肽)。正常人 $\beta 2$ 微球蛋白可以从肾小球自由滤过,99.9%在近端肾小管吸收;故而正常情况下 $\beta 2$ 微球蛋白的排出是很微量的,由此血清 $\beta 2$ 微球蛋白的升高可反映肾小球滤过功能受损或滤过负荷是否增加的情况;而尿液中排出 $\beta 2$ 微球蛋白增高,则提示肾小管损害或滤过负荷增加。本研究发现血、尿 $\beta 2$ 微球蛋白均不是肾部分切除术后 AKI 早期诊断指标,这与 Sahshivari 等研究结果相似^[15],而 Bethea 等研究发现血清 $\beta 2$ 微球蛋白是肾小球滤过率下降的良好诊断指标^[16]。在肾病模型中,尿 $\beta 2$ 微球蛋白是肾小管损伤的早期诊断指标^[17-18]。故血、尿 $\beta 2$ 微球蛋白在肾部分切除术后 AKI 的诊断意义有待于进一步研究。

正常情况下可有少量尿微量白蛋白(Microalbuminuria, MA)被滤过,但 95%的 MA 又在近曲小管被重吸收,故尿中 MA 含量很低。近年来,MA 测定已成为早期肾损伤监测和追踪的重要生化指标。尿液 $\alpha 1$ 微球蛋白($\alpha 1\text{MU}$)浓度在肾小管损伤时尿中排出量有明显增加,尿液中 $\alpha 1\text{MU}$ 排泄量测定对肾功能损伤均有早期诊断意义。尿液 $\alpha 1\text{MU}$ 浓度的排出量较少受肾外因素影响,被认为是较特异的肾功能损伤诊断试验。但是本研究结果发现尿中 MA 及 $\alpha 1\text{MU}$ 在两组中变化并没有差别,说明了尿中 MA 及 $\alpha 1\text{MU}$ 并不是肾部分切除术后 AKI 早期诊断指标。

综上所述,术后血清胱抑素 C 可能是肾部分切除术后急性肾损伤早期监测指标,输血和术后血清胱抑素 C 浓度可能是术后急性肾损伤独立危险因素。

参考文献:

- [1] Fergany AF, Saad IR, Woo L, et al. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases[J]. J Urol, 2006, 175(5): 1630-1633; discussion 1633.
- [2] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study[J]. JAMA, 2005, 294(7): 813-818.
- [3] Bihorac A, Yavas S, Subbiah S, et al. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery[J]. Ann Surg, 2009, 249(5): 851-858.

- [4] Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: Results from a national data set [J]. *Anesthesiology*, 2009, 110(3): 505–515.
- [5] Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis[J]. *Crit Care*, 2006, 10(3): R73.
- [6] Molitoris BA, Melnikov VY, Okusa MD, et al. Technology insight: biomarker development in acute kidney injury—what can we anticipate? [J]. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2008, 4(3): 154–165.
- [7] Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery: A prospective cohort study[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(2): 553–560.
- [8] Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88(1): 124–130.
- [9] Sharifiaghdas F, Kashi AH, Eshratkhan R. Evaluating percutaneous nephrolithotomy-induced kidney damage by measuring urinary concentration of $\beta 2$ -microglobulin [J]. *Urol J*, 2011, 8(4): 277–282.
- [10] Lane BR, Babineau DC, Poggio ED, et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy[J]. *J Urol*, 2008, 180(6): 2363–2368; discussion 2368–2369.
- [11] Thompson RH, Frank I, Lohse CM, et al. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multiinstitutional study[J]. *J Urol*, 2007, 177(2): 471–476.
- [12] Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3): 1115–1122.
- [13] Han W, Wagener G, Zhu Y, et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(5): 873–882.
- [14] Wagener G, Gubitosa G, Wang S, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery [J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(3): 425–433.
- [15] Sahsivar MO, Narin C, Kiyici A, et al. The effect of iloprost on renal dysfunction after renal I/R using cystatin C and beta2-microglobulin monitoring [J]. *Shock*, 2009, 32(5): 498–502.
- [16] Bethea M, Forman DT. Beta 2-microglobulin: its significance and clinical usefulness [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 1990, 20(3): 163–168.
- [17] Chen N, Aleksa K, Woodland C, et al. N-Acetylcysteine prevents ifosfamide-induced nephrotoxicity in rats[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(7): 1364–1372.
- [18] Corna D, Sangalli F, Cattaneo D, et al. Effects of rosuvastatin on glomerular capillary size-selectivity function in rats with renal mass ablation [J]. *Am J Nephrol*, 2007, 27(6): 630–638.

(编辑 刘清海)