

# 血小板与淋巴细胞比值和单核细胞与淋巴细胞比值预测脓毒症患者发生急性肾损伤的价值

王 猛<sup>1</sup>, 姜丽莉<sup>2</sup>, 周 齐<sup>2</sup>, 李连弟<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学附属医院重症医学科, 山东 青岛

<sup>2</sup>海阳市人民医院检验科, 山东 烟台

Email: wangmeng8308@163.com, \*liliandi75@sina.com

收稿日期: 2021年3月19日; 录用日期: 2021年4月15日; 发布日期: 2021年4月22日

## 摘 要

目的: 探索血小板与淋巴细胞比值(PLR)和单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)预测脓毒症患者发生急性肾损伤(AKI)的价值。方法: 将221例脓毒症患者分为AKI组和非AKI组(N-AKI组), 对两组患者入院时的PLR、MLR和相关的临床指标进行统计分析; 采用Spearman相关性分析对PLR、MLR与其他的临床指标进行相关性分析; 采用Logistic回归模型及ROC曲线分析, 探讨入院时PLR、MLR对脓毒症患者发生急性肾损伤的预测价值。结果: AKI组患者入院时的PLR、MLR均小于N-AKI组, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ ); 入院时的PLR、MLR与SOFA评分呈显著负相关( $P < 0.05$ ); 多因素Logistic回归分析显示PLR、MLR、动脉血乳酸、APACHE II评分、SOFA评分均为脓毒症患者发生AKI的独立预测因素; PLR预测脓毒症患者发生AKI的AUC为0.646, 最佳截断值为127.875, 敏感度48.4%, 特异性77%。MLR预测脓毒症患者发生AKI的AUC为0.638, 最佳截断值为0.455, 敏感度53.7%, 特异性69.8%。结论: PLR、MLR可以作为预测脓毒症患者发生AKI的有效指标。

## 关键词

血小板与淋巴细胞比值, 单核细胞与淋巴细胞比值, 脓毒症, 急性肾损伤, 预测价值

## Predictive Value of Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Acute Kidney Injury of Patients with Sepsis

Meng Wang<sup>1</sup>, Lili Jiang<sup>2</sup>, Qi Zhou<sup>2</sup>, Liandi Li<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>The Affiliated Hospital of Qingdao University Intensive Care Unit, Qingdao Shandong

\*通讯作者。

文章引用: 王猛, 姜丽莉, 周齐, 李连弟. 血小板与淋巴细胞比值和单核细胞与淋巴细胞比值预测脓毒症患者发生急性肾损伤的价值[J]. 临床医学进展, 2021, 11(4): 1774-1781. DOI: 10.12677/acm.2021.114255

<sup>2</sup>The People's Hospital of Haiyang Clinical Laboratory, Yantai Shandong  
Email: wangmeng8308@163.com, \*liliandi75@sina.com

Received: Mar. 19<sup>th</sup>, 2021; accepted: Apr. 15<sup>th</sup>, 2021; published: Apr. 22<sup>nd</sup>, 2021

## Abstract

**Objective:** To explore the value of platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) in predicting acute kidney injury (AKI) in patients with sepsis. **Methods:** 221 patients with sepsis were divided into AKI group and non-AKI group (N-AKI group). The PLR, MLR and related clinical indicators of the two groups at admission were statistically analyzed. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between PLR, MLR and other clinical indicators. Logistic regression model and ROC curve analysis were both used to explore the predictive value of PLR and MLR on AKI in sepsis patients. **Results:** The PLR and MLR at admission in AKI group were lower than those in N-AKI group, the difference was statistically significant ( $P < 0.001$ ); PLR and MLR at admission were significantly negatively correlated with SOFA score ( $P < 0.05$ ); multivariate logistic regression analysis showed that PLR, MLR, arterial blood lactic acid, APACHE II score, SOFA score were independent predictors of AKI in sepsis patients; PLR predicted AKI in sepsis patients. The AUC was 0.646, the best cutoff value was 127.875, the sensitivity was 48.4%, and the specificity was 77%. The AUC of MLR was 0.638, the best cut-off value was 0.455, the sensitivity was 53.7%, and the specificity was 69.8%. **Conclusion:** PLR and MLR can be used to predict AKI in patients with sepsis.

## Keywords

Platelet-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Sepsis, Acute Kidney Injury, Predictive Value

Copyright © 2021 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. 引言

脓毒症(Sepsis)急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)是重症监护室(Intensive Care Unit, ICU)最常见的AKI综合征,与较高的死亡率相关。目前的困难在于预防脓症患者发生AKI,因为当患者就医时,大多数已经发展成AKI [1] [2]。因此,早期识别脓毒症AKI,有助于提供支持性治疗和避免肾功能进一步的损伤。目前临床上仍以血清肌酐和尿量作为诊断AKI的指标,由于血清肌酐出现在肾损伤的中晚期,且受肌肉含量、饮食结构等因素的影响。尿量受利尿剂、血管活性药物、液体复苏、血液净化等临床治疗措施的影响,并不能真实地反映出肾脏是否早期受损[3] [4] [5] [6]。因此临床需要能够早期、及时、快捷评估脓毒症发生AKI的指标。

炎症反应是AKI病理生理的重要机制之一[7] [8]。从各级医院中最普及的血常规中可以非常容易计算出PLR和MLR,因为血小板、单核细胞、淋巴细胞易受生理、病理和物理因素的影响,所以PLR、MLR是更实用的指标[9]。本研究探讨了PLR和MLR对脓症患者发生AKI的预测价值。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象

收集 2018 年 6 月~2020 年 5 月期间入住青岛大学附属医院 ICU 的 221 例脓毒症患者作为研究对象。

纳入标准: 1) 脓毒症诊断符合《第 3 次脓毒症和脓毒性休克定义国际共识(Sepsis-3.0)》的标准[10], 即感染或疑似感染患者, 且序贯器官衰竭(SOFA)评分  $\geq 2$  分。脓毒性休克: 指脓毒症患者在接受充分液体复苏后仍存在持续性低血压, 需要使用血管活性药物维持平均动脉压  $\geq 65$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 以及血乳酸  $> 2$  mmol/L。2) 急性肾损伤诊断标准: 根据改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南标准[11], 符合以下任意一条即可诊断为 AKI: ① 在 48 小时内血肌酐上升  $\geq 26.5$   $\mu\text{mol/L}$ ; ② 已知或推测肾功能损害发生在 7 天之内, 血肌酐上升至  $\geq$  基线值的 1.5 倍; ③ 尿量  $< 0.5$  ml/(kg·h), 持续 6 小时。

排除标准: 1) 入院 48 小时内死亡或自动出院的患者; 2) 患者有慢性肾病病史或肾移植病史; 3) 入院时使用血液净化疗法; 4) 患者存在影响 NLR 和 PLR 的疾病, 如恶性肿瘤、艾滋病毒感染、自身免疫系统疾病、血液系统疾病等; 5) 合并急性冠脉综合征的患者; 6) 孕产妇和临床资料不全的患者。

### 2.2. 资料收集

通过青岛大学附属医院的医院信息系统, 收集患者的一般临床资料如性别、年龄、是否脓毒性休克、是否机械通气、是否血液净化、是否应用血管活性药物等。收集患者入住 ICU 24 小时内首次测得的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Cr)、白细胞计数(white blood cell, WBC)、单核细胞计数(monocyte, MON)、淋巴细胞计数(lymphocyte LYM)、血小板计数(platelet, PLT)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、动脉血 pH 值(arterial blood pH, pH)、动脉血乳酸(lactate, Lac)、氧合指数(oxygenation index, OI)、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health scoring system II, APACHE II)、序贯器官功能衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA)评分。并计算入住 ICU 时的血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR), 中性粒细与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)。

### 2.3. 统计学方法

采用 SPSS26.0 进行统计学分析。数据均进行正态性检验及方差齐性检验, 正态分布的计量资料统计描述采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验; 非正态分布的计量资料统计描述采用中位数(四分位数) [M(P25, P75)]表示, 组间比较采用独立样本秩和检验(Mann-Whitney U); 计数资料统计描述采用百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 采用 Spearman 相关性分析探索 PLR、MLR 与其他临床指标的相关性; 采用二元 Logistic 回归模型, 探究 PLR、MLR 对脓毒症患者 AKI 发生的预测作用,  $P < 0.05$  时差异有统计学意义; 绘制受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线, 计算 PLR、MLR 对预测脓毒症患者发生 AKI 的敏感性和特异性, 约登指数(敏感度 + 特异度 - 1)最大时对应的值为最佳截断值,  $P < 0.05$  时差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 一般临床资料比较

221 例脓毒症患者中, 95 例(43%)合并 AKI, 126 例(57%)不合并 AKI, 脓毒性休克患者 62 例, 比例为 28.1%。

AKI 组与 N-AKI 组患者在性别、年龄、平均动脉压的比较上, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。但脓毒性休克患者在两组中所占比例, AKI 组[35 例(36.8%)]明显高于 N-AKI 组[27 例(21.4%)], 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 3.2. 实验室化验指标比较

在肾功能相关指标的比较上, AKI 组血尿素氮高于 N-AKI 组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), AKI 组血肌酐高于 N-AKI 组, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。在感染相关指标的比较上, 两组间白细胞计数、中性粒细胞计数、单核细胞计数、淋巴细胞计数差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 但 AKI 组血小板计数小于 N-AKI 组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), AKI 组降钙素原高于 N-AKI 组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。在血气相关指标的比较上, 两组间氧合指数差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 但 AKI 组动脉血 pH 值低于 N-AKI 组, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ ), AKI 组动脉血乳酸高于 N-AKI 组, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。在评分系统的比较上, AKI 组 APACHE II 评分和 SOFA 评分均高于 N-AKI 组, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。AKI 组患者入院时 PLR、入院时 MLR 均小于 N-AKI 组, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ ), 入院时 NLR 小于 N-AKI 组差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 见表 1。

**Table 1.** Comparison of baseline data between AKI group and N-AKI group  
**表 1.** AKI 组与 N-AKI 组基线资料比较

指标	AKI 组( $n = 95$ )	N-AKI 组( $n = 126$ )	$t/Z$	$P$
性别(男/女)	67/28	87/39	-0.236	0.813
年龄(岁)	56.49 ± 13.65	55.02 ± 13.22	0.807	0.420
脓毒性休克(例, %)	35, 36.8	27, 21.4	-2.519	0.012
平均动脉压(mmHg)	90.45 ± 21.01	89.10 ± 15.26	0.529	0.598
血尿素氮(mmol/L)	7.68 (5.30, 12.69)	6.30 (5.03, 8.52)	-2.741	0.006
血肌酐( $\mu$ mmol/L)	91.00 (74.10, 149.61)	60.67 (48.15, 71.55)	-7.992	<0.001
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	12.96 ± 5.82	12.60 ± 5.95	0.449	0.654
单核细胞计数( $\times 10^9/L$ )	0.45 (0.26, 1.00)	0.56 (0.33, 0.89)	-1.392	0.164
淋巴细胞计数( $\times 10^9/L$ )	0.86 (0.57, 1.24)	0.87 (0.59, 1.16)	-0.129	0.889
血小板计数( $\times 10^9/L$ )	172.58 ± 77.73	210.00 ± 106.44	-3.020	0.003
降钙素原(ng/ml)	1.41 (0.18, 9.65)	0.43 (0.13, 1.42)	-3.045	0.002
动脉血 pH 值	7.37 ± 0.11	7.44 ± 0.08	-4.865	<0.001
动脉血乳酸(mmol/L)	2.00 (1.40, 3.80)	1.30 (1.00, 1.80)	-5.283	<0.001
氧合指数(mmHg)	247.05 ± 134.49	269.68 ± 147.86	-1.186	0.237
APACHEII 评分	18.53 ± 6.61	14.45 ± 5.45	5.021	<0.001
SOFA 评分	8.32 ± 2.57	6.13 ± 2.31	6.657	<0.001
入院时 PLR	136.97 (76.51, 240.91)	191.45 (131.18, 356.22)	-3.726	<0.001
入院时 MLR	0.44 (0.25, 0.73)	0.65 (0.41, 0.96)	-3.520	<0.001
入院时 NLR	7.59 (3.76, 14.78)	10.20 (6.36, 17.91)	-2.806	0.005

### 3.3. 临床特征比较

AKI 组中的机械通气、血液净化、血管活性药物的使用率均高于 N-AKI 组, 并且血液净化和应用血管活性药物的使用率差异有统计学意义( $P < 0.001$ ), 而机械通气的使用率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 2。

**Table 2.** Comparison of clinical features between AKI group and N-AKI group**表 2.** AKI 组与 N-AKI 组临床特征比较

指标	AKI 组( <i>n</i> = 95)	N-AKI 组( <i>n</i> = 126)	$\chi^2$	<i>P</i>
机械通气(例, %)	88, 92.6	109, 86.5	-1.445	0.148
血液净化(例, %)	34, 35.8	8, 6.3	-5.510	<0.001
血管活性药物应用(例, %)	64, 67.4	50, 39.7	-4.068	<0.001

### 3.4. 脓毒症 AKI 患者 PLR、MLR 与其他临床指标的相关性分析

脓毒症 AKI 患者 PLR 与性别、白细胞计数、降钙素原、血肌酐、白蛋白、APACHE II 评分无相关性( $P > 0.05$ ), 与年龄、血尿素氮呈轻度正相关( $P < 0.05$ ), 与单核细胞计数、SOFA 评分呈轻度负相关( $P < 0.05$ ), 与动脉血乳酸呈轻度负相关( $P < 0.01$ ); MLR 与性别、年龄、单核细胞计数、降钙素原、血尿素氮、血肌酐、动脉血乳酸、APACHE II 评分无相关性( $P > 0.05$ ), 与白细胞计数呈轻度正相关( $P < 0.05$ ), 与 SOFA 评分呈中度负相关( $P < 0.05$ ), 见表 3。

**Table 3.** Correlation analysis of PLR, MLR and other clinical indicators in patients with sepsis AKI**表 3.** 脓毒症 AKI 患者 PLR、MLR 与其他临床指标的相关性分析

指标	PLR		MLR	
	$r_s$	<i>P</i>	$r_s$	<i>P</i>
性别	0.188	0.053	-0.022	0.824
年龄	0.225	0.020	0.119	0.225
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	-0.030	0.761	0.220	0.023
单核细胞计数( $\times 10^9/L$ )	-0.230	0.018	0.089	0.362
降钙素原(ng/ml)	0.004	0.964	-0.010	0.921
血尿素氮(mmol/L)	0.217	0.026	0.084	0.391
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	-0.030	0.759	-0.138	0.159
动脉血乳酸(mmol/L)	-0.268	0.005	-0.047	0.633
白蛋白(g/L)	-0.058	0.558	-0.140	0.151
APACHEII 评分	0.008	0.932	-0.164	0.092
SOFA 评分	-0.210	0.031	-0.407	0.026

### 3.5. 脓毒症 AKI 患者独立预测因素的 Logistic 回归模型结果

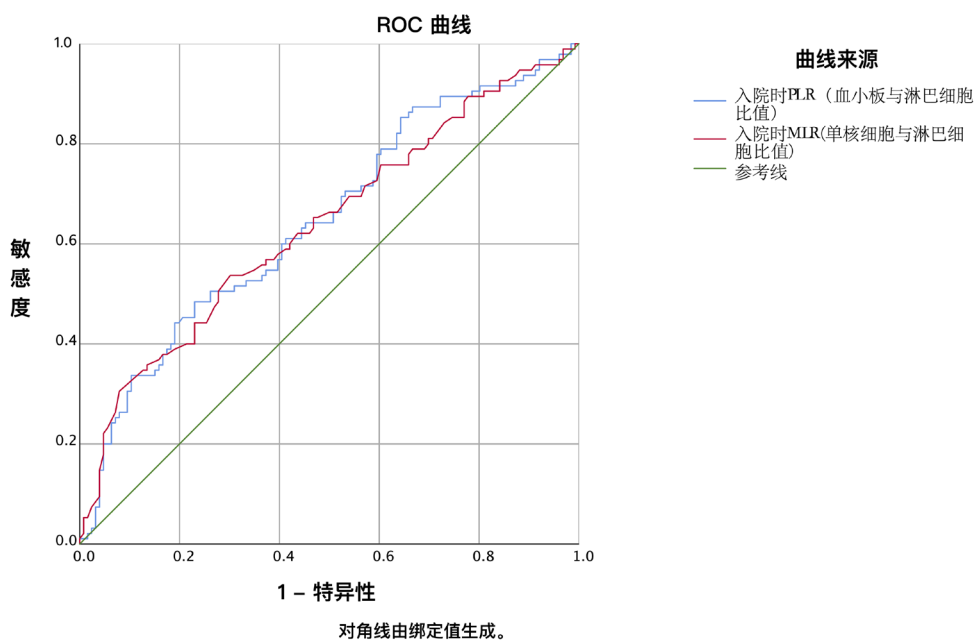
单因素 Logistic 回归分析显示, 入院 24 小时内首次测得的血小板计数( $P < 0.05$ )、动脉血乳酸( $P < 0.001$ )、APACHE II 评分( $P < 0.001$ )、SOFA 评分( $P < 0.001$ )、PLR ( $P < 0.001$ )、MLR ( $P < 0.01$ )与脓毒症 AKI 的发生相关。多因素 Logistic 回归分析显示, 动脉血乳酸( $P < 0.01$ )、APACHEII 评分( $P < 0.01$ )、SOFA 评分( $P < 0.05$ )、PLR ( $P < 0.05$ )、MLR ( $P < 0.05$ )均为脓症患者发生 AKI 的独立预测因素, 见表 4。

### 3.6. PLR、MLR 对脓毒症 AKI 预测性能的 ROC 曲线分析

ROC 曲线如图 1 所示。表 5 显示, PLR 预测脓症患者发生 AKI 的 AUC 为 0.646, 95%CI (0.573~0.720),  $P < 0.001$ , 最佳截断值为 127.875, 敏感度 48.4%, 特异性 77%。MLR 预测脓症患者发生 AKI 的 AUC 为 0.638, 95%CI (0.564~0.713),  $P < 0.001$ , 最佳截断值为 0.455, 敏感度 53.7%, 特异性 69.8%。

**Table 4.** Results of logistic regression model for independent predictors of AKI in patients with sepsis  
**表 4.** 脓毒症 AKI 患者独立预测因素的 Logistic 回归模型结果

变量	单因素		多因素	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
脓毒性休克	1.842 (0.916~3.703)	0.086	0.743 (0.289~1.905)	0.536
血小板计数( $\times 10^9/L$ )	0.996 (0.992~0.999)	0.022	1.002 (0.997~1.008)	0.384
动脉血乳酸(mmol/L)	1.773 (1.339~2.346)	<0.001	1.619 (1.163~2.255)	0.004
APACHEII 评分	1.151 (1.073~1.024)	<0.001	1.115 (1.030~1.207)	0.007
SOFA 评分	1.386 (1.195~1.607)	<0.001	1.218 (1.006~1.475)	0.044
入院时 PLR	0.995 (0.992~0.998)	<0.001	0.995 (0.991~0.999)	0.029
入院时 MLR	0.274 (0.115~0.652)	0.003	0.205 (0.061~0.692)	0.011
入院时 NLR	0.969 (0.930~1.010)	0.142	1.067 (0.992~1.146)	0.79



**Figure 1.** ROC curve of PLR and MLR in predicting AKI in sepsis  
**图 1.** PLR、MLR 对脓毒症 AKI 预测性能的 ROC 曲线

**Table 5.** Area comparison of AKI prediction index curve of sepsis  
**表 5.** 脓毒症 AKI 各预测指标曲线下面积比较

变量	曲线下面积	95%CI	P	最佳截断值	敏感度	特异度
入院时 PLR	0.646	0.573~0.720	<0.001	127.875	48.4%	77%
入院时 MLR	0.638	0.564~0.713	<0.001	0.455	53.7%	69.8%

## 4. 讨论

AKI 是危重患者常见的异质性综合征，目前我们对 AKI 相关的病理生理机制知之甚少，对其预防和治疗的措施有限，导致其短期和长期预后均较差。2012 年 KDIGO 发布的 AKI 定义是不充分的，因为它们没有解决潜在的异质性病理生理机制[12]，这些机制一旦得到更好地理解，即可允许个体化、精准化治

疗。脓毒症 AKI 是 AKI 患者中最常见的一种类型, 它的生理机制更是难以捉摸[13], 因为它是一系列症状和临床指标进行临床诊断的。炎症机制是脓毒症 AKI 重要的发病机制之一, 血小板在免疫调节和炎症过程中都起着重要作用, 它通过诱导炎症细胞因子的释放, 与不同类型的细菌和免疫细胞相互作用, 包括中性粒细胞、T 淋巴细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞, 有助于炎症过程的开始或恶化[14] [15] [16]。淋巴细胞是具有不同功能和表型特征的异质性细胞群体, 参与适应性免疫。淋巴细胞减少被认为是严重脓毒症死亡率的一个指标, 主要是因为它激活了凋亡过程[17] [18], 低淋巴细胞计数在一定程度上代表了免疫和炎症反应的抑制, 也被报道与炎症性疾病有关[19]。单核细胞是先天性免疫反应的重要组成部分, 通过向淋巴细胞递呈抗原的方式与适应性免疫系统相连, 单核细胞对各种细菌化合物的反应导致其释放促炎性细胞因子的能力降低, 这可能是脓毒症诱导免疫抑制的最显著特征[20]。因此我们推断 PLR、MLR 是风险指标。

本次研究显示, 脓毒症 AKI 患者的入院时的 PLR、MLR 均小于 N-AKI 组, AKI 组的 APACHE II 评分和 SOFA 评分均高于 N-AKI 组; 多因素 Logistic 回归模型也提示 PLR、MLR、APACHE II 评分、SOFA 评分均为脓症患者发生 AKI 的独立预测因素。ROC 曲线分析提示 PLR 预测脓症患者发生 AKI 的最佳截断值为 127.875, MLR 预测脓症患者发生 AKI 的最佳截断值为 0.455, 均有不错的敏感度和特异性。

## 5. 结论

综上所述, PLR、MLR 是脓毒症 AKI 独立预测因子, 均有较好的敏感度和特异性, 为早期检测脓症患者发生 AKI 提供了有效的信息。本研究新颖之处是可以在任何一家一级医院、二级医院、三级医院随时、简便、快捷、廉价地获取 PLR 和 MLR, 因而具有广阔的应用空间。但本研究也有局限之处: 1) 本研究为单中心、回顾性研究, 且样本量相对较少。2) 只记录了入院时的 PLR、MLR, 未动态监测 PLR、MLR, 故仍需要多中心、大样本的前瞻性研究进一步验证。

## 参考文献

- [1] Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C.L., Gómez, H. and Kellum, J.A. (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>
- [2] Bellomo, R., Kellum, J.A., Ronco, C., Wald, R., Martensson, J., Maiden, M., et al. (2017) Acute Kidney Injury in Sepsis. *Intensive Care Medicine*, **43**, 816-828. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4755-7>
- [3] Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J.A., Mehta, R.L., Palevsky, P. and Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. (2004) Acute Renal Failure—Definition, Outcome Measures, Animal Models, Fluid Therapy and Information Technology Needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*, **8**, R204-R212. <https://doi.org/10.1186/cc2872>
- [4] Leedahl, D.D., Frazee, E.N., Schramm, G.E., Dierkhising, R.A., Bergstralh, E.J., Chawla, L.S., et al. (2014) Derivation of Urine Output Thresholds That Identify a Very High Risk of AKI in Patients with Septic Shock. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **9**, 1168-1174. <https://doi.org/10.2215/CJN.09360913>
- [5] Thomas, M.E., Blaine, C., Dawnay, A., Devonald, M.A.J., Ftouh, S., Laing, C., et al. (2015) The Definition of Acute Kidney Injury and Its Use in Practice. *Kidney International*, **87**, 62-73. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.328>
- [6] Rosen, S. and Heyman, S.N. (2001) Difficulties in Understanding Human “Acute Tubular Necrosis”: Limited Data and Flawed Animal Models. *Kidney International*, **60**, 1220-1224. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00930.x>
- [7] Post, E.H., Kellum, J.A., Bellomo, R. and Vincent, J.L. (2017) Renal Perfusion in Sepsis: From Macro- to Microcirculation. *Kidney International*, **91**, 45-60. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.032>
- [8] Venet, F. and Monneret, G. (2018) Advances in the Understanding and Treatment of Sepsis-Induced Immunosuppression. *Nature Reviews Nephrology*, **14**, 121-137. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.165>
- [9] de Jager, C.P., van Wijk, P.T., Mathoera, R.B., de Jongh-Leuvenink, J., van der Poll, T. and Wever, P.C. (2010) Lymphocytopenia and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio Predict Bacteremia Better than Conventional Infection Markers in an Emergency Care Unit. *Critical Care*, **14**, Article No. R192. <https://doi.org/10.1186/cc9309>

- 
- [10] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [11] Khwaja, A. (2012) KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical Practice*, **120**, c179-c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
- [12] Poston, J.T. and Koyner, J.L. (2019) Sepsis Associated Acute Kidney Injury. *BMJ*, **364**, k4891. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4891>
- [13] Angus, D.C. and van der Poll, T. (2013) Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, **369**, 840-851. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1208623>
- [14] Kim, C.H., Kim, S.J., Lee, M.J., Kwon, Y.E., Kim, Y.L., Park, K.S., *et al.* (2015) An Increase in Mean Platelet Volume from Baseline Is Associated with Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *PLoS ONE*, **10**, e0119437. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119437>
- [15] Felmet, K.A., Hall, M.W., Clark, R.S., Jaffe, R. and Carcillo, J.A. (2005) Prolonged Lymphopenia, Lymphoid Depletion, and Hypoprolactinemia in Children with Nosocomial Sepsis and Multiple Organ Failure. *Journal of Immunology*, **174**, 3765-3772. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.6.3765>
- [16] Lerolle, N., Nochy, D., Guérot, E., Bruneval, P., Fagon, J.-Y., Diehl, J.-L., *et al.* (2010) Histopathology of Septic Shock Induced Acute Kidney Injury: Apoptosis and Leukocytic Infiltration. *Intensive Care Medicine*, **36**, 471-478. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1723-x>
- [17] Yilmaz, H., Cakmak, M., Inan, O., Darcin, T. and Akcay, A. (2015) Can Neutrophil-Lymphocyte Ratio Be Independent Risk Factor for Predicting Acute Kidney Injury in Patients with Severe Sepsis? *Renal Failure*, **37**, 225-229. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.982477>
- [18] Kolaczowska, E. and Kubes, P. (2013) Neutrophil Recruitment and Function in Health and Inflammation. *Nature Reviews Immunology*, **13**, 159-175. <https://doi.org/10.1038/nri3399>
- [19] Mariano, F., Cantaluppi, V., Stella, M., Mauriello Romanazzi, G., Assenzio, B., Cairo, M., *et al.* (2008) Circulating Plasma Factors Induce Tubular and Glomerular Alterations in Septic Burns Patients. *Critical Care*, **12**, Article No. R42. <https://doi.org/10.1186/cc6848>
- [20] Monneret, G. and Venet, F. (2016) Sepsis-Induced Immune Alterations Monitoring by Flow Cytometry as a Promising Tool for Individualized Therapy. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, **90**, 376-386. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21270>