

早期生物学标志物在急性肾损伤中的研究进展

Research Progress of Early Biomarkers in Acute Kidney Injury

刘倩依¹ 鄧颖¹ 卢清龙^{2*}

Qianyi Liu¹ Ying Zhi¹ Qinglong Lu^{2*}

1. 承德医学院 中国·河北 承德 067000

2. 沧州市人民医院 中国·河北 沧州 061000

1. Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China

摘要: 在医院和社区中,急性肾损伤(AKI)是一种常见且日益频繁的疾病,其可直接导致终末期肾病(ESRD),并增加患慢性肾脏疾病(CKD)和基础CKD恶化的风险,且AKI可导致不良事件、产生高成本。早期预测AKI并及时干预成为改善患者预后的关键。目前缺乏特异性诊断方式,临床上常用血清肌酐(Scr)和尿量来对AKI进行诊断和分级,但两者存在滞后性。近年来,早期检测AKI的一个主要进展是实施新的可靠生物学标志物,论文对临床上几种研究较热门的生物学标志物进行综述。

Abstract: Acute kidney injury (AKI) is a common and increasingly frequent disease in the hospital and community that leads directly to end-stage renal disease (ESRD) and increases the risk of chronic kidney disease (CKD) and underlying CKD deterioration, and AKI can lead to adverse events and high costs. Early prediction of AKI and timely intervention become the key to improve the prognosis of patients. At present, there is a lack of specific diagnostic methods. Clinically, serum creatinine (Scr) and urine volume are commonly used to diagnose and grade AKI, but there is a lag between them. In recent years, a major progress in the early detection of AKI is the implementation of new reliable biomarkers, this paper reviews several popular biomarkers in clinical research.

关键词: 急性肾损伤; 生物学标志物; 联合检测; 综述

Keywords: acute kidney injury; biological markers; combined detection; review

DOI: 10.12346/pmr.v4i3.6705

1 引言

关于急性肾损伤(AKI),由于废物和体液在体内沉积,若治疗不及时,AKI可能危及生命,甚至导致死亡^[1-2]。因此,早期发现、干预以及纠正可逆的病因至关重要。AKI的定义和分期标准包括AKIN(急性肾损伤网络)、RIFE(风险、损伤、衰竭、功能丧失和终末期肾病)和KDIGO(肾脏疾病改善全球预后),目前临床常用的是第三种诊断标准。根据KDIGO指南,AKI的定义是血清肌酐水平48h之内增加大于26.5 μmol ;已知或者推测在之前的7天之内,血清肌酐较基础值升高 $\geq 50\%$ 以上;尿量减少 $< 0.5\text{ml/kg/h}$,持续

6h^[3]。然而Scr易受人体一些不可避免的因素影响,且敏感性较低,生理、病理因素也同样影响着尿量^[4]。因此,找到灵敏度高的早期生物学标志物,是诊断AKI的关键。目前研究中显示出临床应用前景的生物学标志物有肾损伤因子-1(KIM-1)、中性粒细胞凝胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、胱抑素C(CysC)、白介素18(IL-18)等。

2 KIM-1

KIM-1是一种1型跨膜糖蛋白,其在细胞外结构稳定,正常肾脏和其他器官中表达水平较低。当肾缺血再灌注、

【作者简介】刘倩依(1996-),女,中国湖南岳阳人,本科,从事急诊与危重症研究。

【通讯作者】卢清龙(1975-),男,中国河北沧州人,博士,主任医师,从事脓毒症的诊治研究。

缺氧、感染或肾毒性肾损伤时，KIM-1可以脱落于尿液中，因此尿液中排泄的KIM-1可作为肾小管早期损伤的可靠标志物^[5-6]。研究发现，在多种不同类型的肾损伤动物模型中，KIM-1均表现出很强的可行性。颜等^[7]在一项利用盲肠结扎穿孔术（CLP）制备脓毒症大鼠急性肾损伤模型研究中，分别检测大鼠尿KIM-1、尿NGAL、尿TIMP-2的值，得出该值的变化与脓毒症大鼠AKI呈正相关，提示其对脓毒症AKI患者有早期预警作用。Sabbisetti等^[8]对缺血再灌注的小鼠进行试验，比较小鼠体内KIM-1水平，10min后，该值即可升高，提示KIM-1可以作为预测AKI的标志物。Zhang等^[9]研究发现，对有无AKI的脓毒症患者分别进行比较，脓毒症AKI患者的血清、尿KIM-1水平均高于无AKI的脓毒症患者，且在72h内预测AKI最有意义。在肾脏的修复和再生过程中，KIM-1也有一定的意义，因此KIM-1也是一项表示预后的因子，且较为可靠。综上所述，当肾脏受到损伤时，该标志物具有一定意义的预警作用，其次KIM-1不仅反映了AKI患者的损伤情况，在修复和再生过程中也有一定地位。但其在病因的鉴别中存在一定缺陷，有待进一步研究。

3 NGAL

NGAL是一种分泌性糖蛋白，它参与机体多种反应过程，当机体未受到损伤时，其不同细胞中以较低的恒定水平表达。研究发现当肾脏遭受炎症损伤和缺血应激时，可在中性粒细胞以及肾小管上皮细胞中检测到较高水平的NGAL，且灵敏度高于Scr^[10]。NGAL已在各种情况下显示了其性能。在一项关于儿童和成人心脏手术的研究中，Ho等^[11]分析得出尿NGAL可以用来预测成人心脏手术后的AKI。Krawczeski等^[12]对体外循环心脏术后患儿的尿NAGL、IL-18及KIM-1进行比较，发现NGAL升高时间最早，且较IL-18和KIM-1更有预测效能。Hasse等^[13]对8500例危重症患者进行研究，认为NGAL是临床预测危重症患者合并AKI的强有力指标。罗欣民等^[14]开展的一项前瞻性临床研究纳入多发伤患者56例，共有16例患者确诊AKI，在患者入院的第1~6d，测定患者SCr及血浆NGAL水平，得出结论，血浆NGAL水平与多发伤后AKI的发生时间呈正相关，SCr、NGAL水平对AKI具有早期预测价值。综上所述，该指标预测AKI有一定价值，但NGAL的水平也易受患者自身健康状况影响，例如严重脓毒症、恶性疾病等^[15-17]。因此，多种疾病并存时能否成为早期诊断生物学标志物有待进一步完善，但仍具有潜力。

4 CysC

CysC又称半胱氨酸蛋白酶抑制剂C，能在所有的有核细胞内以恒定速度持续转录与表达。其滤过及排泄，只能通过肾小球，并由肾小管重吸收、分解，血液循环中几乎检测

不到，因此正常的尿液中不会出现CysC，只有当出现肾损伤的时候，CysC会出现在尿液中。它亦不受年龄、炎症反应、恶性肿瘤等因素的干扰，因此容易获得且较准确，故CysC是一项理想的标记物，比Scr更早在体内表达^[18]。叶照伟等^[19]分别测量100例脓毒症合并AKI患者于入ICU后不同时间点血CysC、Scr水平，结果显示脓毒症相关的AKI患者血CysC水平明显升高，且出现时间早于Scr，CysC对AKI的早期预测有重要意义。周明明等^[20]测定脓毒症患者Scr、CysC及IL-18水平，两值在脓毒症合并AKI患者中呈现升高趋势，CysC可作为脓毒症早期诊断AKI良好的生物学标志物。王莉等^[21]选取AKI患者90例为观察组，并设置对照组，比较两组血CysC、肾功能水平，在AKI患者中，CysC与肾功能指标有良好相关性，且CysC升高时间早，可以用于AKI患者的早期诊断。另外，张毕明等^[22]进行了一项Meta分析，用于评价CysC对于早期AKI的早期诊断价值，发现CysC具有较高的灵敏度和特异度。然而，CysC也具有一定的缺陷，在大量使用免疫抑制剂如糖皮质激素，甲状腺功能亢进或减低时，对CysC的水平均会造成影响。

5 IL-18

IL-18属于白细胞介素-1超家族。正常肾组织中不会出现IL-18，当机体受到感染、缺血再灌注、自身免疫系统疾病、恶性肿瘤等疾病刺激时，IL-18被激活，通过其强大的诱导作用使得肾小球的滤过率明显下降，从而导致肾功能损害，可见，IL-18在AKI的发生发展过程中，有着极其重要的价值^[23]。由于在不同的啮齿类动物模型中报道了IL-18在AKI发生和发展中的病理及生理学合理性，因此IL-18被认为是AKI的一个新的生物标记物。Parikh等^[24]发现对于心脏术后患者AKI，尿IL-18的升高水平与AKI的发生率成正比。Washburn等^[25]对ICU的危重患儿进行研究，发现在确诊为AKI的患儿中，尿IL-18水平随AKI严重程度逐渐升高，其值较Scr提早2d出现，提示在危重患者中，尿IL-18可以作为预测AKI发生的敏感指标。研究表明IL-18作为促炎因子，其在脓毒症的预测中也有较大意义。徐伟伟等^[26]以脓毒症合并AKI患者为研究对象，检测患者血清IL-18水平，研究结果显示IL-18能给脓毒症合并AKI患者的早期诊断及判断预后提供新的依据。张建江等^[27]对儿童AKI的诊断价值进行meta分析，测定患儿尿IL-18水平，结果显示，对于早期儿童AKI，尿IL-18有一定临床价值。赵宁等^[28]选取AKI患者、原发性慢性肾脏病（CKD）患者及健康志愿者各30例为研究对象，测定三组患者尿IL-18、NGAL水平，结果显示，两值在AKI患者中均增高，提示尿IL-18、NGAL对AKI的早期预测较敏感。但它也有一些缺点，在没有肾脏损伤的情况下，其水平也会升高，例如肝脏病变、肺部炎症（脓毒症）损伤。

6 生物学标志物的联合应用

目前,联合应用生物学标志物预测 AKI 陆续取得很大进展,将各指标联合检测无疑进一步提高对 AKI 的诊断效能。张艳等^[29]将危重症合并 AKI 患者作为研究对象,将患者 24h 内尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(uNGAL)和尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(uNAG)联合检测,得出 uNGAL 联合 uNAG 预测预后的曲线下面积优于单侧 uNGAL、尿 NAG。吴丹等^[30]联合检测脓毒症合并 AKI 患者的 Cys-C、uNGAL 水平,结果显示其灵敏度和特异度均较 Scr 高,两种血清生物学标志物联合应用能更早、更灵敏地预测 AKI (AUC 为 0.984)。Arthur 等^[31]对心脏手术后发生 AKI 患者的尿液中的多种生物标记物进行研究,提示 KIM-1 与 IL-18 的联合应用诊断价值高(AUC 为 0.92)。Lei L 等^[32]提出联合检测患者的尿 KIM-1、尿 NGAL、血清 CysC 水平,有助于肝硬化失代偿后继发 AKI 的早期诊断。唐荣等^[33]报道一项关于儿童心脏术后 AKI 的研究,单独且联合检测患儿尿肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)和 NGAL 水平并分析,得出两值单测即对早期预测 AKI 可有一定意义,两指标联合应用可使精确性进一步提高。综上所述,联合应用血清生物学标志物对于早期预测 AKI 较各指标单用准确度、灵敏度更高。

7 问题与展望

论文介绍了几种目前研究较热且可早期预测 AKI 的生物学标志物,相比较 Scr 及尿量,每种生物标志物都有其自身特点。在个体标记物中,NGAL 来源于远端肾单位和集合管,KIM-1 来源于近端小管,CysC 来源于所有有核细胞,而 IL-18 可能主要来源于浸润受损肾脏的免疫细胞。它们在 AKI 的早期诊断中均有一定价值及意义。但这些研究大多为单中心、小规模研究。因此,我们需进行大样本、多中心研究。近年来,在非血清学指标检测中,肾动脉阻力指数(RRI)在 AKI 快速评估方面亦显示出了良好的应用前景,将 RRI 与血清生物标记物联合检测,有很大的发展空间,值得我们进一步探讨。

参考文献

- [1] Okusa M D, Rosner MH. Overview of the management of acute renal injury(acute kidney failure)[Z]. 2018(22).
- [2] Martin RK. Acute kidney injury:advances in definition,pathophysiology,and diagnosis[J]. AACN Adv Crit Care, 2010,21(4): 350-356.
- [3] KHWAJAA. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012,120(4):179-184.
- [4] O' NEAL J B, SHAW A D, BILLINGS F T. Acute kidney injury following cardiac surgery:current understanding and future directions[J]. Crit Care, 2016,20(1):187.
- [5] Du Y, Hou L, Guo J, et al. Renal neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 expression in children with acute kidney injury and Henoch-Sch-onlein purpura nephritis[J]. Exp Ther Med, 2014,7(5):1130-1134.
- [6] Zhang Z, Cai CX. Kidney injury molecule-1(KIM-1) mediates renal epithelial cell repair via ERK MAPK signaling pathway[J]. Mol Cell Biochem, 2016,416(1-2):109-116.
- [7] 颜培夏.NGAL、KIM-1、TIMP-2早期诊断脓毒症大鼠急性肾损伤的实验研究[D].扬州:扬州大学,2016.
- [8] Sabbiseti VS, Waikar SS, Antoine DJ, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes[J]. J Am Soc Nephrol, 2014,25(10):2177-2186.
- [9] Zhang CF, Wang HJ, Tong ZH, et al. The diagnostic and prognostic values of serum and urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in sepsis induced acute renal injury patients[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020,24(10):5604-5617.
- [10] Bolignano D, Donato V, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL)as a marker of kidney damage[J]. Am J Kidney Dis, 2008,52(3):595-605.
- [11] Hiebert, Brett, M, et al. Urinary, Plasma, and Serum Biomarkers' Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults: A Meta-analysis[J]. American Journal of Kidney Diseases: The official journal of the National Kidney Foundation, 2015,66(6):993-1005.
- [12] Krawczeski C D, Goldstein S L, Woo J G, et al. Temporal Relationship and Predictive Value of Urinary Acute Kidney Injury Biomarkers After Pediatric Cardiopulmonary Bypass[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2011,58(22):2301-2309.
- [13] Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status[J]. Annals of Clinical Biochemistry, 2014,51(3):335-351.
- [14] 罗欣民,何永辉,段俊斐,等.血浆NGAL水平对多发伤患者发生急性肾损伤的诊断价值分析[J].山东医药,2018(14):36-39.
- [15] Bagshaw SM, HaaseM, Haase- Fielitz A, et al. A prospective evaluation of urine microscopy in septic and non-septic acute kidney injury[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012(27):582-588.
- [16] Matsa R, Ashley E, Sharma V, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin in the diagnosis of new onset acute kidney injury in critically ill patients[J]. Crit Care, 2014(1):18.
- [17] de Geus HR, Fortrie G, Betjes MG, et al. Time of injury affects urinary biomarker predictive values for acute kidney injury in critically ill, non-septic patients[J]. BMC Nephrol, 2013(14):273.
- [18] Westhuyzen J. Cystatin C:a promising marker and predictor of impaired renal function[J]. Ann Clin LabSci, 2006,36(4):387-394.

- [19] 叶照伟,蔡立华,沈利汉.胱抑素C在脓毒症相关的急性肾损伤中的诊断价值[J].中国医药科学,2019(9):190-193.
- [20] 周明明,蒋正英,李蕊,等.血清胱抑素C联合尿白介素18对脓毒症并发急性肾损伤的早期预测价值[J].中国全科医学,2016(8):898-902.
- [21] 王莉.CysC检测对急性肾损伤早期诊断的临床意义[J].西南国防医药,2016(9):1028-1030.
- [22] 张毕明,肖帅,吴意.胱抑素C诊断早期急性肾损伤价值的Meta分析[J].检验医学与临床,2018(23):3485-3487+3491.
- [23] Gauer S, Sichler O, Obermüller N, et al. IL-18 is expressed in the intercalated cell of human kidney[J]. *Kidney Int*, 2007,72(9): 1081-1087.
- [24] Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, et al. TRIBEAKI Consortium: Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery[J]. *JAm Soc Nephrol*, 2011,22(9):1737-1747.
- [25] Washburn KK, Zappitelli M, Arikian AA, et al. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008,23(2):566-572.
- [26] 徐伟伟,田鹏辉,刘芳芳.白介素-18在脓毒血症急性肾损伤患者血清中的表达水平及临床意义[J].河南医学研究,2020(33):6296-6298.
- [27] 张建江,应道静,窦文杰,等.尿白介素18对儿童急性肾损伤诊断价值的meta分析[J].临床儿科杂志,2018(12):944-949.
- [28] 赵宁,费晓,王鸣,等.急性肾损伤患者尿液IL-18、NGAL的变化[J].中国中西医结合肾病杂志,2013(4):334-335.
- [29] 张艳,靳衡,曹超,等.uNGAL联合尿NAG对危重症患者急性肾损伤病情及预后的评估价值[J].天津医药,2021(5):495-499.
- [30] 吴丹.血清胱抑素C联合尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对脓毒症合并急性肾损伤的早期诊断价值[J].上海医学,2020(12):745-750.
- [31] Arthur JM, Hill EG, Alge JL, et al. SAKInet Investigators. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery[J]. *Kidney Int*, 2014,85(2):431-438.
- [32] Lei L, Li L P, Zeng Z, et al. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis[J]. *Scientific Reports*, 2018,8(1):7962.
- [33] 唐荣,敖翔,钟永,等.尿L-FABP与尿NGAL联合应用在儿童心脏术后急性肾损伤早期诊断中的价值[J].中国当代儿科杂志,2017(7):770-775.