

急性肾损伤的试验性标志物和评估

康福新, 王小智

(海南医学院第二附属医院重症医学科, 海南 海口 570311)

【摘要】 急性肾损伤(AKI)是危重患者常见的并发症之一,临床已经确定了多种生物标志物用于 AKI 的诊断,如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、尿损伤分子-1 (KIM-1)等。本文就临床中常用的诊断及预测重症 AKI 及其他不良结局的生物标志物做一概述。

【关键词】 急性肾损伤;生物标志物;诊断;预测

【中图分类号】 R692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)07-0977-03

Biomarkers and evaluation of acute kidney injury. KANG Fu-xin, WANG Xiao-zhi. Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, Hainan, CHINA

【Abstract】 Acute kidney injury (AKI) is one of the most common complications of critically ill patients. A variety of biomarkers have been identified for the diagnosis of AKI, such as neutrophil gelatinase-associated lipid transport protein (NGAL) and urinary injury molecules-1 (KIM-1). This paper gives an overview of biomarkers commonly used for diagnosing and predicting severe AKI and other adverse outcomes.

【Key words】 Acute kidney injury; Biomarker; Diagnosis; Predict

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)既往被称为急性肾衰竭(acute kidney failure, AKF),是一种常见的临床问题^[1-2]。AKI 中肾功能丧失最易通过测定血清肌酐来发现,血清肌酐用于估计肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)。虽然血清肌酐被广泛用于诊断 AKI,但其并不是最理想的生物标志物。血清肌酐是一种肾功能改变的滞后标志物,对于早期诊断 AKI 敏感性较低,并且作为肾小球滤过的标志物时,不能鉴别 AKI 的不同病因^[3]。例如,AKI 发作后血清肌酐上升缓慢,当观察到血清肌酐改变时,可能已经错过了关键的治疗窗。因此,已对不同的尿和血清蛋白作为早期诊断 AKI 的可能生物标志物进行了大量研究。一些有前景的、能反映肾脏和肾小管功能的候选生物标志物被不断报道,其能发现早期肾小管上皮细胞损伤和损伤等级升高,且能鉴别急性肾损伤的病因^[3-6]。尽管已确定了多种候选生物标志物,但在用于临床时,单一生物标志物可能不够精确诊断 AKI,更确切的说,有必要进行生物标志物的系列检查。

1 诊断性生物标志物

1.1 尿小管酶 尿肾小管酶由近端肾小管上皮抗原(HRTE-1)、 α -谷胱甘肽 S-转移酶(alpha-glutathione transferase, α -GST)、 π -谷胱甘肽 S-转移酶(pi-glutathione transferase, π -GST)、 γ -谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyltransferase, AAP)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、N-乙酰- β 氨基葡萄糖酶(N-acetyl-beta-glucosaminidase, NAG)和碱性磷酸酶(al-

kaline phosphatase, ALP)组成。它们中的大多数在肾损伤 12 h 内由近端肾小管上皮细胞释放,比可检测到的血清肌酐升高早 4 d^[5,7]。目前尚无经验性验证的临界值来帮助鉴别急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)与肾前性疾病。

1.2 尿低分子量蛋白 尿低分子量蛋白包括: α_1 -微球蛋白(alpha1-microglobulin, α_1 -m)、 β_2 -微球蛋白(beta2-microglobulin, β_2 -m)、视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)、腺苷脱氨酶结合蛋白(adenosine deaminase-binding protein, ABP)及尿胱抑素 C。它们在不同的部位产生,经肾小球滤过,被近端小管重吸收而不被分泌。虽然它们在预后方面有前景且能帮助鉴别 ATN 与肾前性疾病,但仅在可逆性和轻度的肾功能障碍后观察到这些蛋白水平升高,且其不一定与持续性或不可逆的损害有关^[5,7]。

1.3 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 肾缺血后,肾脏中的中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophilgelatinase-associated lipocalin, NGAL)显著上调和大量表达。在这种情况下,NGAL 可能通过减少细胞凋亡和增加肾小管细胞的正常增殖而抑制毒性。此外,通过增加铁的运输,NGAL 上调血红素加氧酶-1,从而帮助保护肾小管细胞^[8-9]。NGAL 显示出作为生物标志物以帮助早期诊断 AKI 的前景^[7,9],在针对由脓毒症、心脏手术、造影剂暴露或肾脏移植所致的具有 AKI 风险患者的多项研究中,已对 NGAL 进行评估。在这些研究中,诊断 AKI 前 1~3 d,心脏手术患

基金项目:海南省自然科学基金(编号:20168294)

通讯作者:康福新。E-mail:kangfx8341@163.com

者中检出 NGAL 的平均敏感性和特异性分别为 76% 和 77%，入住重症监护室的患者中分别为 73% 和 80%^[10]。此外，NGAL 还可以鉴别 ATN 和肾前性疾病。采用 NGAL 报告基因小鼠，NGAL-Luc1-mC 报告基因在体内对内源性信号实时做出反应，从而使损伤部位 (NGAL 表达) 变亮。它们发现在缺血再灌注后 (有肌酐升高所证明) 肾脏显示变亮，表明 NGAL 产生在损伤部位。值得注意的是，在进行了导致显著性肾前性疾病伴高钠血症的操作之后，并没有 NGAL 显示，从而表明肾前性疾病不引起 NGAL 的表达。因此，对于 ATN 和肾前性疾病的鉴别，NGAL 可能有用^[11]。

1.4 尿肾损伤分子-1 肾损伤分子-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1) 是一种 1 型穿膜糖蛋白，AKI 时在近端肾小管中显著上调；其胞外域脱落，可通过免疫分析在尿液中测定。已在许多患者队列中检测到 KIM-1^[3, 10, 12]。一项前瞻性研究纳入了 123 例接受心脏手术的成年患者，在术前、术后及临床诊断 AKI 时均测定了尿 KIM-1、NGAL、胱抑素 C、肝细胞生长因子、 π -GST、 α -GST、钠及尿素排泄分数^[10]。在多个术后时间点，胱抑素 C、NGAL、KIM-1、 α -GST 及 π -GST 都显示出诊断 3 期 AKI 的能力。术前及术后 KIM-1 及 α -GST 能预测 1 期及 3 期 AKI 的发生，可能反映了此时存在亚临床近端肾小管损伤。一项纳入 38 例患者的研究显示，KIM-1 在鉴别 ATN 与其他形式的 AKI 和 CKD 时十分有用^[12]。与其他形式的 AKI (0.63) 或 CKD (0.72) 患者相比，缺血性 ATN (2.92) 患者的标准化尿 KIM-1 水平显著升高。校正年龄、性别、初始损伤与尿液取样间隔的时间后，标准化的 KIM-1 水平每升高 1 个单位，存在 ATN 的风险就增加至 12 倍以上 [比值比 (odds ratio, OR) 12.4, 95% CI (1.2~1.9)]。

1.5 尿白细胞介素-18 已有研究显示，与肾前性氮质血症、泌尿道感染或 CKD 患者的相比，ATN 患者的尿白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18) 升高^[13]。随后，在一篇纳入了 11 项研究的综述及一篇纳入了 23 项研究的 Meta 分析均认为，尿 IL-18 在 AKI 方面仅有轻~中度的诊断价值，对儿童病人可能价值更高。需要在更高质量的研究中得到证实^[14-15]。

1.6 尿肝型脂肪酸结合蛋白 尿肝型脂肪酸结合蛋白 (live-type fatty acid-binding protein, L-FABP) 在尿中的排泄反映近端肾小管上皮细胞的应激，且与缺血性肾小管损伤的严重程度有关^[16]。一项包含 15 项前瞻性队列研究的 Meta 分析表明，对于基于医院队列的有 AKI 风险患者，L-FABP 能辨别 AKI 的诊断，预测透析需要及院内死亡率^[17]。但该结果尚需大型队列研究进一步验证。

1.7 尿胰岛素样生长因子结合蛋白-7 和组织金属蛋白酶抑制剂-2 脓毒症及缺血引起的细胞损伤

及修复与细胞周期调节有关^[18]。一项探索研究中识别了 2 种尿生物标志物，胰岛素样生长因子结合蛋白-7 (insulin-like growth factor-binding protein, IGFBP-7) 和组织金属蛋白酶抑制剂-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP-2) 在上皮细胞表达，在 AKI 时以自分泌和旁分泌的方式使细胞周期停滞。一项纳入 700 多例危重病患者的 Sapphire 验证性研究显示，与传统生物标志物相比，这些生物标志物在脓毒症患者中及术后均表现良好^[19]。

1.8 生物标志物系列检查 目前正在研究几种生物标志物的系列检查。在一项前瞻性观察性研究中，在心脏术前后的不同时间点测定了 100 例成年患者的 NGAL、胱抑素 C 及传统标志物如肌酐和尿素氮。在初始 eGFR 大于 60 mL/(min·1.73 m²) 的患者中，NGAL 和胱抑素 C 均是 AKI 的独立预测因素^[20]。在另一项多中心前瞻性队列研究中，在入院时测定了 1 635 例未经选择的急诊科患者的 5 种生物标志物。尿 NGAL 和尿 KIM-1 能预测患者在住院期间进行血透或死亡的复合结局。这些生物标志物能反映入院时血清肌酐较低但有不良事件风险的亚组患者^[21]。一项纳入了 2 个 ICU 共 529 例患者的前瞻性观察性研究比较了 5 种不同的生物标志物，通过对肾损伤后采样时间和损伤前基线肾功能进行分层可以提高生物标志物的检测性能^[22]。

1.9 功能性和损害性生物标志物联合 尽管正在对新的生物标志物进行验证，但功能性生物标志物 (血清肌酐、血清尿素氮和尿量) 仍继续用于 AKI 的诊断和分期。在将来，现有或更新的损害性生物标志物将有能与功能性生物标志物联合使用以提高 RIFLE、急性肾损伤网络 (acute kidney injury network, AKIN) 或肾脏疾病：改善全球预后 (kidney disease: improving global outcomes, KDIGO) 标准定义 AKI 的能力^[3, 23]。肾生物标志物系列检查分析的作用尚待明确。

2 预测重症 AKI 及其他不良结局的标志物

2.1 尿肾素和血管紧张素 尿中肾素、血管紧张素可能预测重症 AKI 的发生：在连续纳入的 99 例发生 AKI 患者中，尿血管紧张素与尿肌酐的比值 (ratio of urinary angiotensinogen to urinary creatinine, uAnCR)，表示为 ng (mg 肌酐)，与血清肌酐的最大值及血清肌酐改变最大百分比有关。与 uAnCR 值最低的患者比较，uAnCR 值最高的患者发生 AKI 恶化的风险更高。uAnCR 值升高预示住院时间更长^[24]。一项纳入在心脏手术后发生 1 期 AKI (定义为血清肌酐上升 0.3 mg/dL 或上升 >50%) 的 204 例患者的研究中，尿肾素与肌酐的比值及血管紧张素与肌酐的比值可预测死亡或 3 期 AKIN (定义为血清肌酐上升 >200%) 的复合结局或死亡^[25]。

2.2 血浆 NGAL 一项前瞻性队列研究纳入了 616 例从急诊科收入院的患者,根据临床标准分成 AKI 组、一过性氮质血症组、稳定性 CKD 组或正常肾功能组,血浆肌酐 NGAL 能将 AKI 与肾功能正常及一过性氮质血症区分开来^[26]。NGAL 浓度越高,则 AKI 越严重。

总之,已有作者广泛研究了大量尿和血清蛋白作为早期诊断 AKI 的可能生物标志物。在任何这些蛋白被应用于临床前,需要在不同情况下的 AKI 中验证并开发和测试快速检测。可能需要生物标志物系列检查用于临床,或者需要连续测定某一特定的标志物用于指导临床治疗,如 CRRT。此外,也需要显示生物标志物水平和结局之间是否存在联系。诊断 AKI 有前景的生物标志物包括 NGAL、KIM-1、尿白细胞介素-18 和肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)。尿管紧张素或 NGAL 作为重症 AKI 的预测性标志物可能有用。

参考文献

- [1] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-c184.
- [2] Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(8): 1411-1423.
- [3] Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(7): 1301-1311.
- [4] Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, et al. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(2): 254-273.
- [5] McMahon BA, Koyner JL. Risk stratification for acute kidney injury: are biomarkers enough? [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2016, 23(3): 167-178.
- [6] Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(17): 1752-1761.
- [7] Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(12): 2154-2165.
- [8] Kim S, Kim HJ, Ahn HS, et al. Is plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin a predictive biomarker for acute kidney injury in sepsis patients? A systematic review and meta-analysis [J]. *J Crit Care*, 2016, 33(6): 213-223.
- [9] Singer E, Markó L, Paragas N, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications [J]. *Acta Physiol*, 2013, 207(4): 663-672.
- [10] 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]. *Ann Clin Biochem*, 2014, 51(3): 335-351.
- [11] Paragas N, Qiu A, Zhang Q, et al. The NGAL reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time [J]. *Nat Med*, 2011, 17(2): 216-222.
- [12] Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury [J]. *Kidney Int*, 2002, 62(1): 237-244.
- [13] Vaidya VS, Ford GM, Waikar SS, et al. A rapid urine test for early detection of kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2009, 76(1): 108-114.
- [14] Liu Y, Guo W, Zhang J, et al. Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: a meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(6): 1058-1067.
- [15] Lin X, Yuan J, Zhao Y, et al. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis [J]. *J Nephrol*, 2015, 28(1): 7-16.
- [16] Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, et al. Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules [J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(4): 1243-1255.
- [17] Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Doi K, et al. Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(3): 430-439.
- [18] Yang QH, Liu DW, Long Y, et al. Acute renal failure during sepsis: potential role of cell cycle regulation [J]. *J Infect*, 2009, 58(6): 459-464.
- [19] Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): R25.
- [20] 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.
- [21] Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(3): 246-255.
- [22] Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ, et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function [J]. *Kidney Int*, 2011, 79(10): 1119-1130.
- [23] McCullough PA, Shaw AD, Haase M, et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference [J]. *Contrib Nephrol*, 2013, 182(3): 13-29.
- [24] Alge JL, Karakala N, Neely BA, et al. Urinary angiotensinogen and risk of severe AKI [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(2): 184-193.
- [25] Alge JL, Karakala N, Neely BA, et al. Association of elevated urinary concentration of rennin-angiotensin system components and severe AKI [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(12): 2043-2052.
- [26] Soto K, Papoila AL, Coelho S, et al. Plasma NGAL for the diagnosis of AKI in patients admitted from the emergency department setting [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(12): 2053-2063.

(收稿日期:2017-07-05)