

急性肾损伤生物标志物的研究进展

刘培 段美丽

【关键词】 肾损伤, 急性; 生物标志物

急性肾损伤(AKI)是由各种原因导致肾脏结构或功能变化引起的肾功能突然(<48 h)下降,表现为血肌酐(SCr)绝对值增加 $\geq 26.4 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 0.3 \text{ mg/dl}$)或 $\geq 50\%$ (达到基线值的 1.5 倍),或尿量 $< 0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续超过 6 h^[1]。

在最近一项多个国家关于 30 000 例 AKI 患者的研究中,AKI 的发生率为 5.6%,病死率为 60.3%^[2]。近年来 AKI 发病率及与 AKI 相关病死率增加已经在大量不同临床表现中被证实^[3,12],病因有造影剂肾病^[13]、心肺分流术^[14-19]、机械通气^[20],最常见的是脓毒症^[21-22]。因重症急性肾衰竭(ARF)常出现多器官功能障碍综合征(MODS),大量细胞因子和炎症介质的参与处于免疫失衡状态^[23]。一些患者即使经过积极的治疗,肾功能也不能完全恢复,而发展成慢性肾脏疾病,最终不得不依赖透析治疗。然而如果能早期发现,及早纠正引起 ARF 的因素,那么不仅可能预防 ARF 的发生,而且可以使疾病的危害性降低。因此,早期诊断对于预防 ARF 发生及终止其病情进展具有重要意义。

目前 AKI 诊断标准存在一定的缺陷。急性透析质量委员会(ADQI)指出,SCr 和尿量是目前惟一可靠的检测指标和 AKI 分期的依据^[24]。但是,SCr 并非一个敏感的指标,而且从其代谢与分布的生理学来看,SCr 不仅反映肾小球滤过率(GFR),还受到其分布及排泄等综

合作用的影响。尿量更易受到容量状态、药物等非肾脏因素的影响。

AKI 生物标志物的研究是当今一个有意义的研究领域,已被美国肾病学会、急性肾损伤网和国家健康总局定为优先研究领域^[25]。常规的尿液生物标志物,如管型和钠排泄分数缺乏对早期肾损伤的准确性和特异性的测定。其他的传统尿液生物标志物,如滤过的大分子量蛋白、肾小管蛋白和酶也缺乏特异性和标准化的试剂。新技术的应用,在人和动物 AKI 模型发现了一些新基因,这些基因的产物开始成为生物标志物。

目前关于 AKI 早期诊断生物标志物的研究主要有:中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、白细胞介素-18(IL-18)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cystatin C)、肾损伤分子-1(KIM-1)、富含半胱氨酸 61(CYR61)等,就目前的基础研究、转化研究及少量临床研究表明,这些指标可能有更好的敏感性,并可能对 AKI 的病因进行区分(表 1)。

1 AKI 早期诊断生物标志物

1.1 NGAL:NGAL 又称 lipocalin-2,是 Kjeldsen 等^[34]于 1993 年研究中性粒细胞明胶酶时发现的一种相对分子质量为 25 000 的蛋白。研究已经证实 NGAL 蛋白具有运输疏水性小分子,参与细胞内铁离子转运、炎症反应和肿瘤细胞转移等功能。NGAL 在原始肾脏生成过程中发挥重要的作用。研究发现,原始肾脏胚

芽能够表达 NGAL,NGAL 通过介导铁的转运来刺激早期原始肾脏系膜细胞转化为肾脏上皮细胞,从而启动肾脏发生。Yang 等^[35]的研究证实了 NGAL 主要参与早期原始肾脏上皮的发生、生长,而不参与其转化。在成人正常肾脏组织中,NGAL 也有少量表达,但处于较低水平^[36],具体功能尚不清楚,可能与肾脏上皮细胞的新陈代谢有关。

肾脏缺血或缺血/再灌注损伤后,近曲肾小管上皮细胞大量表达 NGAL,远曲肾小管上皮细胞也有少量表达,应用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)及蛋白质免疫印迹法(Western blotting)分析发现,近曲肾小管细胞 NGAL mRNA 及蛋白表达水平显著上调,且 NGAL 蛋白表达主要位于增生/再生阶段的近曲肾小管上皮细胞中,提示 NGAL 主要由损伤的肾小管上皮细胞表达;缺血 3 h 后就可于尿液和血清中检测到 NGAL,且 NGAL 的量与缺血程度、缺血持续时间成正比。NGAL 对缺血/再灌注性肾损伤具有预防和治疗作用^[37],可能是通过促进损伤的近曲肾小管上皮细胞增生,抑制其凋亡、坏死,提高损伤后近曲肾小管上皮细胞的再生/死亡率比值,使近曲肾小管整体平衡由损伤(坏死)向再生(存活)发展而起作用。

Mishra 等^[38]在一项临床回顾性研究中发现,心肺分流术后发生 AKI 的患者术后 2 h 尿及血清 NGAL 浓度较正

表 1 目前关于 AKI 早期诊断新标志物在不同临床疾病中的变化趋势比较

标志物	标本	心肺分流术	造影剂肾病	脓毒症及 ICU	肾移植	检测方法
NGAL	尿液	术后 2 h ^[26]	造影后 4 h ^[13]	AKI 前 48 h ^[27]	术后 12~24 h ^[28]	ELISA ^a
IL-18	尿液	术后 4~6 h ^[26]		AKI 前 48 h ^[29]	术后 12~24 h ^[28,30]	ELISA
KIM-1	尿液	术后 12~24 h ^[31]		AKI 前 12 h ^[31]		ELISA
NGAL	血浆	术后 2 h ^[32]	造影后 2 h ^[13]	AKI 前 48 h ^[27]		ELISA ^a
Cystatin C	血浆	术后 12 h ^[32]	造影后 8 h ^[13]	AKI 前 48 h ^[33]	不定量	比浊法

注:AKI:急性肾损伤,NGAL:中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白,IL-18:白细胞介素-18,KIM-1:肾损伤分子-1,Cystatin C:半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C,ICU:重症监护病房,ELISA:酶联免疫吸附法;^a代表检测 NGAL 的 ELISA 为研究性试剂;空白代表未测

常水平明显升高。相关性分析显示,术后 2 h 尿和血清中 NGAL 升高的水平虽然与早期 GFR 无关,但与急性肾小管损伤程度密切相关,与几日后发生的 GFR 降低及肾衰竭显著相关。

NGAL 通过与铁转运有关的机制对肾脏损伤起修复保护作用。NGAL 通过钙黏蛋白维持肾小管基底膜的极性和完整性。NGAL 通过凋亡途径促进肾脏上皮细胞的再生或修复。由于 NGAL 与基质金属蛋白酶-9(MMP-9)作用密切,而 MMP-9 参与血管的增生,因此不排除 NGAL 通过保护血管、增加肾脏血流量等途径起保护作用。

检测 NGAL 时只需几微升尿液,且不需要纯化,特异性和敏感性均很高,因此,NGAL 可作为反映早期肾脏损伤的主要标志物之一。

1.2 IL-18:IL-18 属于 IL-1 家族,以前体形式表达于单核/巨噬细胞、未成熟树突细胞、T 细胞、B 细胞等表面,它的活化继发于天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1(caspase-1)和其他酶的作用。作为一种细胞因子,IL-18 对多种细胞尤其是免疫细胞具有多重效应。近来的研究发现,IL-18 在多种炎症、肿瘤、自身免疫性疾病相关的免疫事件中均起到了一定的作用,而且 IL-18 可以作为一项创伤后器官功能不全发生的敏感监测指标^[39]。近来对 IL-18 的研究提示,IL-18 对早期诊断 ARF 可能具有极高的敏感性和特异性,作为一种新的早期诊断指标具有巨大的临床应用潜力。

已有实验证实,在 caspase-1 作用下前体 IL-18 转变为活性 IL-18,进而介导小鼠 ARF 的发生,而 caspase 抑制剂及 IL-18 抗血清可以对肾脏提供组织上和功能上的保护作用。Parikh 等^[30]在缺血性 ARF 小鼠模型中证实了 IL-18 的上述作用,并且观察到 IL-18 的合成并不依赖于中性粒细胞介导的炎症反应。

IL-18 在近曲肾小管中的损伤效应,及在小鼠缺血性 ARF 模型中检测到尿 IL-18 水平增高,提示尿 IL-18 水平可以作为近曲肾小管损伤的标志。通过对 caspase-1 缺乏的小鼠模型及 IL-18 抗血清的研究证实,IL-18 可介导鼠类的缺血性急性肾小管坏死^[40],而 IL-18 在近曲肾小管被激活后,可脱离细胞并进入尿液,在尿液中被检测到,这些临床前期观察提示了尿中的 IL-18 浓度可能

更适宜作为人类 AKI 的生物学标志。

在最新的研究中,Parikh 等^[29]又通过对重症监护病房(ICU)中 AKI 患者进行前瞻性研究,以验证尿 IL-18 水平是否可以早期诊断 AKI,其结论为尿 IL-18 水平不仅可以作为危重患者发生 ARF 的有效诊断指标,并且可以有效预测其病死率。

1.3 Cystatin C:Cystatin C 是一种相对分子质量较低的蛋白质,由 122 个氨基酸组成,是半胱氨酸抑制物家族成员之一。由于胱抑素基因属“看家基因”,能在几乎所有的有核细胞内表达,无组织学特性,故机体 Cystatin C 产生率相当恒定,不受炎症因子、胆红素、溶血、三酰甘油等影响,并与性别、年龄、肌肉量无关。人体的 Cystatin C 主要分布于细胞外液如脑脊液、血液、精液、唾液及胸水等,细胞内如神经细胞、甲状腺细胞、胰岛细胞等也有发现,由于在脑脊液中的浓度相对于血中要高,提示其合成部位主要在中枢神经系统。Cystatin C 作为一种血浆内源性成分,具有稳定和不受调节的性质,可经肾小球自由滤过,在近曲肾小管被重吸收并降解,肾脏是清除循环中 Cystatin C 的惟一器官,故血清 Cystatin C 浓度主要由 GFR 决定。由此推测 Cystatin C 可能是一种反映 GFR 变化的内源性标志物。

Grubb 等^[41]报道血清 Cystatin C 浓度与 GFR 密切相关,可作为肾小球滤过功能指标。Kyhse-Andersen 等^[42]及 Filler 等^[43]的临床试验也表明血清 Cystatin C 浓度与 GFR 的相关性优于 SCr。

近年来,Cystatin C 已成为 AKI 的一个早期敏感指标。Herget-Rosenthal 等^[33]对 85 例 ARF 高危患者每日测定血 Cystatin C 与 SCr,发现 Cystatin C 水平增高预测 ARF 的能力早于 SCr 诊断 ARF 1~3 d,Cystatin C 为对 ARF 的早期干预赢得了时间。彭先强等^[44]应用颗粒增强透射免疫比浊法测定了 215 例 ICU 患者血清中 Cystatin C 的水平,其中 41 例 ARF 患者血清中 Cystatin C 水平较 174 例非 ARF 患者明显升高,且与 SCr 呈正相关,与 GRF 呈负相关;以 1.605 mg/L 为诊断分界点时,Cystatin C 用于诊断 ARF 的敏感性和特异性分别为 91.9% 和 95.3%。

许多研究表明,监测血 Cystatin C

可很好地评价 GFR,尤其在监测结果提示 GFR 呈轻度下降方面有意义,因此,血清 Cystatin C 是一个优于 SCr 和内生肌酐清除率(CCr)评估 GRF 理想的内源性指标。在常规检测 CCr、尿素氮(BUN)和 SCr 基础上联合检测 Cystatin C 是很有必要的,临床对 CCr、BUN、SCr 正常而 Cystatin C 处于正常值上限的高危患者要定期复查,密切注意肾功能的改变。透射免疫比浊法可在自动生化分析仪上进行,具有准确、简便、快速的优点,使 Cystatin C 在临床的广泛应用成为可能。

1.4 KIM-1:KIM-1 是一种新的跨膜蛋白,人类 KIM-1 由 334 个氨基酸残基组成。蛋白结构表明,KIM-1 可能属于免疫球蛋白超家族,其胞外区包括 1 个信号肽、1 个 Ig 域和 1 个黏蛋白域,执行膜受体/黏附分子的功能。KIM-1 表达有极高的组织特异性。RNA 免疫印迹杂交分析表明,KIM-1 在胎肝、胎肾中不表达,在正常成人肝、肾、脾中有微弱表达,在缺血损伤后肾组织中表达显著增强。

KIM-1 表达于受损的近曲肾小管上皮细胞,在肾缺血 10 min 时表达明显上调,与肾小管损伤程度密切相关,且在肾损伤及恢复过程中持续增高^[45]。尿中 KIM-1 也能在早期先于其他指标被检测到,用酶联免疫吸附法(ELISA)可定量,且不受尿液理化性质的干扰。表明尿 KIM-1 可作为一种无创、迅速、灵敏、特异和准确的检测早期肾损伤的方法^[46]。Vaidya 等^[46]用大鼠肾缺血/再灌注损伤模型研究发现,在双侧肾缺血 10 min 组,缺血 1 d 即可测得尿 KIM-1 高出基线水平 5 倍,而其他肾功能检测指标如血清 BUN、肌酐清除率、 β_2 -微球蛋白以及 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)等均无明显改变。KIM-1 的定量检测可采用 ELISA 法,其动态检测范围为 0~50 μ g/L,包括检测最低限 0.38 μ g/L,且测定间差异小于 10%。同时实验表明,KIM-1 不受尿液理化性质改变的影响,可在尿中长时间保持稳定,避免了测定尿液时其他指标所存在的干扰^[39]。

1.5 CYR61:CYR61 又称 CCN1,是结缔组织生长因子(CCN)家族成员之一,为即刻早期基因,在胚胎发育中起着促进细胞增殖、维持组织正常分化等重要作用,胚胎发育后期其表达量逐渐减低,在成人肾脏其表达量极低^[47]。CYR61 广

泛存在于人类多种组织器官,如胎盘、心肌、肺、脑、胰腺和结缔组织等,而在胃肠道、前列腺、肝、肾中表达相对较低^[48],是重要的细胞基质调节因子。CYR61 是一种富含半胱氨酸的分泌蛋白,参与多种因素诱发的起始基因反应,具有促进细胞增殖,细胞外基质重构,细胞黏附、趋化和新血管生成等作用^[49-50]。

Muramatsu 等^[51]使用原位杂交技术发现,肾脏缺血 2 h, CYR61 mRNA 在外髓质区即可被诱导,主要位于近端肾小管;动物模型中肾脏缺血后 CYR61 蛋白可迅速升高,而在低血容量的模型中 CYR61 却并没有表达;另外在缺血后 3~6 h CYR61 即在尿中分泌,6~9 h 达高峰,24 h 时仍可被检测,且其出现要早于 KIM-1。但检测 CYR61 需要肝素-琼脂球生物亲和力的纯化过程,且仍可有交叉反应的肽链出现,影响其特异性。

2 生物标志物的意义及对临床的启示

今后生物标志物的研究需要我们能成功评估肾脏的受损程度,早期及时反映肾脏损伤的动态变化,准确预测 AKI 的转归。因此,寻找到既能区分 AKI 病因又具有无创性及便利性的高敏感性 & 特异性生物标志物,是目前 AKI 领域中的热点之一,它的发现对指导临床诊疗,干预 AKI 的发生发展有着现实及深远的意义。

过去 10 年中我们发现了数千 AKI 尿液及血清标志物,如果这些标志物可早期检测肾小管损伤,鉴别出受影响最终的肾单位,能反映肾损伤改善或加重,且能迅速可靠地测定,则有望用于临床。但是,目前多数能早期检测 AKI 的生物标志物特异性及敏感性仍显不足,尚需进行大量的前瞻性多中心临床研究。

参考文献

- [1] Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, et al. Improving outcomes of acute kidney injury: report of an initiative. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2007, 3: 439-442.
- [2] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*, 2005, 294: 813-818.
- [3] Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39: 930-936.
- [4] de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med*, 2000, 26: 915-921.
- [5] Liaño F, Junco E, Pascual J, et al. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. *Kidney Int Suppl*, 1998, 66: S16-24.
- [6] Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med*, 1996, 334: 1448-1460.
- [7] Schrier RW, Wang W, Poole B, et al. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest*, 2004, 114: 5-14.
- [8] Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, et al. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int*, 2006, 70: 1120-1126.
- [9] Hoste EA, Kellum JA. Acute renal failure in the critically ill: impact on morbidity and mortality. *Contrib Nephrol*, 2004, 144: 1-11.
- [10] Hoste EA, Kellum JA. RIFLE criteria provide robust assessment of kidney dysfunction and correlate with hospital mortality. *Crit Care Med*, 2006, 34: 2016-2017.
- [11] Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney dysfunction and the critically ill. *Minerva Anesthesiol*, 2006, 72: 133-143.
- [12] Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, et al. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 1350-1357.
- [13] Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA*, 1996, 275: 1489-1494.
- [14] Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, et al. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med*, 1998, 104: 343-348.
- [15] Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, et al. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81: 542-546.
- [16] Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14: 1158-1162.
- [17] Thakar CV, Worley S, Arrigain S, et al. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int*, 2005, 67: 1112-1119.
- [18] Bove T, Calabrò MG, Landoni G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2004, 18: 442-445.
- [19] Nguyen MT, Ross GF, Dent CL, et al. Early prediction of acute renal injury using urinary proteomics. *Am J Nephrol*, 2005, 25: 318-326.
- [20] Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European society of intensive care medicine. *Crit Care Med*, 1998, 26: 1793-1800.
- [21] Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, et al. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43: 817-824.
- [22] Bernieh B, Al Hakim M, Boobes Y, et al. Outcome and predictive factors of acute renal failure in the intensive care unit. *Transplant Proc*, 2004, 36: 1784-1787.
- [23] 余青春, 任文杰, 宋英华, 等. 连续性血液净化治疗急性重症肾功能衰竭. *中国危重病急救医学*, 2005, 17: 571.
- [24] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. 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. *Crit Care*, 2004, 8: R204-212.
- [25] American Society of Nephrology. American society of nephrology renal research report. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 1886-1903.
- [26] Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*, 2006, 70: 199-203.
- [27] Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest*, 2005, 115: 610-621.

[28] Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2006, 6:1639-1645.

[29] Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, et al. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16:3046-3052.

[30] Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43:405-414.

[31] Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int*, 2008, 73:863-869.

[32] Ahlström A, Tallgren M, Peltonen S, et al. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol*, 2004, 62:344-350.

[33] Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*, 2004, 66:1115-1122.

[34] Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*, 1993, 268:10425-10432.

[35] Yang J, Goetz D, Li JY, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell*, 2002, 10: 1045-1056.

[36] Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. *Histochem J*, 1999, 31: 433-441.

[37] Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15: 3073-3082.

[38] Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*, 2005, 365:1231-1238.

[39] 刘京衢, 何忠杰, 林洪远, 等. 创伤患者外周血白细胞介素-18 水平与多器官功能障碍综合征严重程度的相关分析. *中国危重病急救医学*, 2004, 16:70-72.

[40] Melnikov VY, Eder T, Fantuzzi G, et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest*, 2001, 107:1145-1152.

[41] Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, et al. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand*, 1985, 218:499-503.

[42] Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem*, 1994, 40: 1921-1926.

[43] Filler G, Witt I, Priem F, et al. Are cystatin C and beta 2-microglobulin better marker than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in pediatric subjects? *Clin Chem*, 1997, 43:1077-1078.

[44] 彭先强, 张伟, 叶智明, 等. 检测血清胱抑素 C 诊断急性肾衰竭的研究. *新医学*, 2005, 36:570-571.

[45] Björkroth KJ, Schillinger U, Geisen R, et al. Taxonomic study of *Weissella confusa* and description of *Weissella cibaria* sp. nov., detected in food and clinical samples. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2002, 52:141-148.

[46] Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290:F517-529.

[47] O'Brien TP, Lau LF. Expression of the growth factor-inducible immediate early gene *cyr61* correlates with chondrogenesis during mouse embryonic development. *Cell Growth Differ*, 1992, 3:645-654.

[48] Sampath D, Zhu Y, Winneker RC, et al. Aberrant expression of *Cyr61*, a member of the CCN family, and dysregulation by 17 β -estradiol and basic fibroblast growth factor in human uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86:1707-1715.

[49] Kireeva ML, Mo FE, Yang GP, et al. *Cyr61*, a product of a growth factor-inducible immediate-early gene, promote cell proliferation, migration, and adhesion. *Mol Cell Biol*, 1996, 16: 1326-1334.

[50] Brigstock DR. Regulation of angiogenesis and endothelial cell function by connective tissue growth factor (CTGF) and cysteine-rich 61 (CYR61). *Angiogenesis*, 2002, 5:153-165.

[51] Muramatsu Y, Tsujie M, Kohda Y, et al. Early detection of cysteine rich protein 61 (CYR61, CCN1) in urine following renal ischemic reperfusion injury. *Kidney Int*, 2002, 62: 1601-1610.

(收稿日期:2010-03-06)
(本文编辑:李银平)

• 启事 •

中国科技信息研究所 2010 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)
——临床医学类及中医学与中药学类影响因子和总被引频次前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	总被引频次	排位	期刊名称	影响因子	排位
中国感染与化疗杂志	1.885	1	中华医院感染学杂志	8 412	1	中国中西医结合急救杂志	1.039	1
中华医院感染学杂志	1.812	2	中华误诊学杂志	4 997	2	河南中医学院学报	0.886	2
中国危重病急救医学	1.130	3	中国危重病急救医学	3 029	3	针刺研究	0.823	3
中国血吸虫病防治杂志	1.026	4	中华检验医学杂志	2 933	4	中西医结合学报	0.787	4
中国循证医学杂志	0.892	5	实用医学杂志	2 784	5	中国中西医结合杂志	0.730	5
中华临床营养杂志	0.741	6	中国急救医学	1 993	6	中国针灸	0.729	6
实用临床医药杂志	0.688	7	中华老年学杂志	1 917	7	中国中药杂志	0.707	7
中华实用诊断与治疗杂志	0.665	8	中华急诊医学杂志	1 898	8	中华中医药杂志	0.661	8
中国输血杂志	0.650	9	中华皮肤科杂志	1 794	9	吉林中医药	0.652	9
中国感染控制杂志	0.648	10	实用临床医药杂志	1 478	10	中草药	0.627	10