

·综述·

急性肾损伤早期诊断的生物标志物

付燕 赵斌

【关键词】 肾损伤,急性; 早期诊断; 生物学标志物

急性肾损伤(AKI)是临床常见病及多发病,其发病急,病死率高,是导致患者死亡的独立危险因素。临床上常常通过检测血肌酐(SCr)计算肾小球滤过率(GFR)来评价肾功能,但由于 GFR 下降至 $75 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时 SCr 才开始升高,下降至正常的 50%以下时,SCr 才明显上升,且受体内肌肉总量、蛋白摄入量 and 体内代谢水平等影响,与 GFR 相关性较差,不能及时、准确地反映出肾功能状况,从而导致患者不能得到及时的治疗,这是 AKI 患者至今病死率高的一个重要原因。早期诊断对患者的治疗、预后具有重要的意义。近年来,中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、白细胞介素-18(IL-18)、N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷(NAG)、肾损伤分子-1(KIM-1)和胱抑素 C(Cys C)被用于早期 AKI 的诊断,现分别进行介绍。

1 NGAL

NGAL 又称 lipcalin 2,是 Kjeldsen 等在 1993 年发现的存在于中性粒细胞中的一种分泌型小分子蛋白,相对分子质量为 25 000,为 lipocalin 家族的成员。在肾脏急性缺血/再灌注及顺铂和脂多糖诱导的小鼠肾损伤模型中,肾损伤早期 NGAL 基因转录和翻译水平上调,血、尿标本中可检测出 NGAL^[1-2]。而体外试验同样证实损伤的近曲小管上皮细胞中 NGAL 表达增高^[1]。近年来大量研究表明,NGAL 是 AKI 早期敏感性和特异性均较高的生物学标志物^[3-11]。心脏术后约 30%~50%的患者出现 AKI,大量研究表明术后早期检测 NGAL 有助于早期诊断 AKI^[3-7]。Wagener 等^[3]测定了 81 例心脏

术后患者尿 NGAL 值,发现 AKI 者术后 1 h 尿 NGAL 即持续升高,其水平较无 AKI 者高出 3 倍 $[(4195 \pm 6529) \mu\text{g/L}]$ 比 $(1068 \pm 2129) \mu\text{g/L}$, $P < 0.01$ 。另一项试验表明,成人心脏术后出现 AKI 者术后 2 h 血、尿 NGAL 水平即显著升高,应用 NGAL 预测 AKI 的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析表明,血 NGAL 的曲线下面积(AUC)为 0.80,尿 NGAL 的 AUC 为 0.96^[4]。Mishra 等^[5]测定了 71 例心肺转流术(CPB)后患儿的血、尿 NGAL 和 SCr,其中 20 例(28%)患儿出现 AKI。如果以 SCr 作为评估标准,只有在术后 1~3 d 才能做出诊断,而患儿血、尿 NGAL 在术后 2 h 即升高(血 NGAL 由 3.2 mg/L 升高至 61 mg/L ,尿 NGAL 值由 1.6 mg/L 升高至 147 mg/L),有利于早期诊断。进一步统计分析表明,术后 2 h 尿 NGAL 水平是 AKI 强有力的预测因素,以 50 mg/L 作为临界值,尿 NGAL 诊断 AKI 的敏感性为 100%,特异性为 98%。

对其他患者,NGAL 同样具有早期诊断及预测的意义。一项入选了 301 例重症监护病房(ICU)患者的研究发现,相对于 SCr,血 NGAL 可提前 2 d 诊断 AKI [AUC 为 0.78,95%可信区间(95%CI)为 (0.65,0.90)],且其峰值与 AKI 严重程度相关($r=0.554$, $P < 0.001$)^[8]。Constantin 等^[9]发现,ICU 患者入院时血 NGAL $\geq 155 \text{ nmol/L}$ 时出现 AKI 的敏感性为 82%,特异性为 97%。另一项前瞻性队列研究发现,AKI 患者尿 NGAL 显著高于无 AKI 的肾病患者 ($P=0.001$),当尿 NGAL $\geq 130 \mu\text{g/g}$ (每克 SCr)时,诊断 AKI 的敏感性为 90.0% [95%CI (0.73,0.98)],特异性为 99.5% [95%CI (0.99,1.00)]^[10]。同样,在急性心力衰竭(心衰)患者中,入院时血 NGAL $> 170 \mu\text{g/L}$ 时,50%患者在入院 2~3 d 内出现心肾综合征,其敏感性为 100%,特异性为 86.7%,AUC 为 0.93^[11]。

2 IL-18

IL-18 是一种前炎症细胞因子,在心、脑、肾组织缺血性损伤中起到介导作用。研究发现,血清 IL-18 浓度可用于监测重症患者是否出现器官功能衰竭^[12]。近端肾小管上皮细胞产生的 IL-18 参与介导肾小管坏死,缺血诱导 AKI 的动物模型实验表明,诱导 AKI 后,尿 IL-18 浓度显著升高,抑制 IL-18 可减轻 AKI 的严重程度^[13-14]。IL-18 是诊断缺血性肾损伤的特异性标志物,其不受肾毒性药物、尿路感染、慢性肾脏病和肾前性因素的影响。

相对于 SCr,IL-18 可提前 2~3 d 诊断 AKI^[15-16],而且可以用于预测患者的预后^[17]。Parikh 等^[16]测定了 55 例 CPB 术后患者(20 例出现 AKI)的尿 IL-18 浓度,发现 AKI 患者术后 4~6 h 尿 IL-18 浓度即升高超过 15 倍,术后 12 h 达高峰(升高超过 25 倍)并持续至术后 48 h。急性呼吸窘迫综合征(ARDS)试验中的一项巢式病例对照研究发现,重症患者中,AKI 组(52 例)24 h 平均尿 IL-18 浓度为 104 ng/L ,而无 AKI 组(86 例)为 0^[18]。Washburn 等^[15]测定了 137 例 ICU 机械通气治疗患儿的尿 IL-18 浓度,103 例 AKI 患儿比 34 例无 AKI 患儿高出至少 3 倍,且尿 IL-18 浓度峰值与 AKI 严重程度、病死率显著相关(均 $P < 0.05$)。最近有研究者在一项纳入 1219 例心脏术后患者的研究中测定了患者术前和术后 5 d 内的尿 IL-18 及血、尿 NGAL 浓度,多因素分析显示,术后 6 h 血 NGAL 和尿 IL-18 浓度越高,患者出现 AKI (尿 IL-18 的 AUC 为 0.76,血 NGAL 的 AUC 为 0.75),需要肾脏替代治疗的例数越多,病死率越高,住院时间和住 ICU 时间也越长^[17]。

3 NAG

NAG 是一种溶酶体酶,广泛存在于各种组织中,以肾近曲小管细胞中含量

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.09.023

作者单位:100035 北京积水潭医院急诊科

通信作者:赵斌,Email:zhaobin60@yahoo.com.cn

最高,其相对分子质量大,使得其不能被肾小球滤过。正常情况下,肾小管上皮细胞以胞吐的方式分泌少量的 NAG 至尿液中,但尿中浓度极低。当肾小管细胞受损时,NAG 从肾小管上皮细胞释放,使尿 NAG 浓度显著升高。

有研究显示,CPB 术后 6 h 尿 NAG 浓度即升高,并持续 48 h,术后 12 h 时尿 NAG 浓度早期诊断 AKI 的敏感性超过 80%^[19]。Katagiri 等^[20]发现心脏手术后 4 h 尿 NAG 诊断 AKI 的 AUC 为 0.75。Hassan 等^[21]测定 40 例入院后失代偿期肝硬化合并 AKI 患者(AKI 诱因:25 例大量腹水,9 例自发性腹膜炎,6 例呕血)的尿 NAG 浓度,入院 12 h AKI 患者尿 NAG 浓度为 (88.7 ± 39.9) U/L,48 h 为 (100.0 ± 44.1) U/L,后者较前者显著升高($P=0.0001$)。一项纳入 201 例 AKI 患者的前瞻性队列研究发现,尿 NAG 浓度越高,患者需要肾脏替代治疗的例数和住院病死率越高(均 $P<0.001$),作者认为可以将尿 NAG 作为预测 AKI 患者预后不良的标志物^[22]。

4 KIM-1

KIM-1 是由肾近曲小管上皮细胞合成和分泌的一种跨膜糖蛋白,仅在淋巴结、脾脏、泪腺、血细胞中可检测到微量 KIM-1^[23],在正常肾组织中几乎不表达,而在肾缺血及毒性损伤后,近曲小管上皮细胞中 KIM-1 持续高表达直至损伤的细胞修复,且 KIM-1 的外功能区在损伤后能快速分裂,在体外室温条件下稳定性高,不受其他因素影响等。这些特点使得 KIM-1 成为一种理想的 AKI 早期检测的生物标志物。

动物实验发现,肾毒性损伤后肾小管上皮细胞中 KIM-1 表达显著升高达 100 倍,而其他组织中的 KIM-1 表达水平无明显变化,表明 AKI 检测中,KIM-1 具有高度特异性^[23]。与 SCr 相比,KIM-1 具有早期诊断的优势。Vaidya 等^[24]通过顺铂肾损伤小鼠模型发现,注射顺铂 1 d 后,尿 KIM-1 水平升高 3~5 倍;在双侧肾缺血 10 min 建立的缺血性肾损伤小鼠模型中,缺血 1 d 后尿 KIM-1 水平升高 10 倍,2 项实验中血 SCr、尿素氮(BUN)和尿 NAG、尿蛋白水平均无明显变化。

一项入选 122 例 CPB 术后患者的前瞻性巢式病例对照研究发现,术后 2 h

AKI 患者尿 KIM-1 浓度升高,术后 24 h 升高超过 2 倍;尿 KIM-1 浓度升高与术后出现 AKI 高度相关^[25]。Liangos 等^[22]研究 201 例 AKI 患者尿 KIM-1、NAG 水平和预后的关系发现,高浓度尿 KIM-1、NAG 与患者病死率及肾脏替代治疗率显著相关($P<0.001$)。Vaidya 等^[23]分别应用顺铂、庆大霉素、万古霉素、他克莫司、 α -萘异硫氰酸酯、嘌呤霉素、阿霉素、呋塞米、锂、美沙吡林制作肾毒性损伤模型中,尿 KIM-1 诊断 AKI 的 AUC 为 0.91~0.99,SCr 为 0.73~0.85,BUN 为 0.79~0.90。目前,药物安全性预测联盟(PSTC)将尿 KIM-1 作为临床前研究中监测急性肾小管毒性损伤的生物标志物,而美国食品与药物管理局(FDA)和欧洲药品评价局(EMA)则鼓励在临床试验中应用 KIM-1 进行安全监测。

5 Cys C

Cys C 于 1961 年由 Clausen 在脑脊液中发现,1985 年被首次报道并作为评估 GFR 的指标。人体有核细胞均可产生 Cys C,主要分布于细胞外液。由于相对分子质量小、携带正电荷,使得 Cys C 可以自由通过肾小球基底膜,然后在近曲小管上皮细胞内完全分解代谢,不被肾小管重吸收和分泌。Cys C 生成速度稳定,肾脏是唯一的排泄器官,其排出只受 GFR 的影响,而不受年龄、性别、饮食、炎症、肝脏疾病等的影响,故是反映早期肾小球滤过功能受损的一个理想、可靠的指标。

随着研究的不断深入,越来越多的试验结果表明 Cys C 与 GFR 的相关性优于 SCr^[26-27]。有研究表明,血中 Cys C 浓度在 GFR 下降至 $88 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时即显著升高,而 SCr 则在 GFR 下降至 $75 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时才开始升高,相较于 SCr,Cys C 可提前 1~2 d 诊断 AKI^[28]。Nejat 等^[29]测定 444 例 ICU 患者(198 例出现 AKI)的尿 Cys C 和 SCr 水平,发现 AKI 患者尿 Cys C 水平显著高于无 AKI 患者($P<0.0001$),诊断敏感性为 70% [$95\% \text{ CI}(0.64, 0.75)$]。一项纳入 374 例 CPB 术后患者(119 例出现 AKI)的前瞻性队列研究发现,术后 12 h、24 h 患者血 Cys C 浓度均显著升高(均 $P<0.0001$),术后 12 h 血 Cys C 浓度 $\geq 1.16 \text{ mg/L}$ 时诊断 AKI 的敏感性为 73%,特异性为

85%,且 Cys C 浓度每升高 0.1 mg/L,出现 AKI 的概率增加 38% [优势比(OR) 1.38, 95% CI(1.28, 1.49)]^[30]。

综上所述,NGAL、IL-18、KIM-1、NAG 和 CysC 都是 AKI 早期监测的生物标志物,其早期诊断作用优于 SCr、BUN。Coca 等^[31]分析总结了 2000 年至 2007 年发表的关于 AKI 早期诊断的 21 种生物标志物的 31 项临床试验发现,血 Cys C、尿 IL-18 和尿 NGAL,尤其是后两者的早期诊断价值最高。Vaidya 等^[32]通过测定 204 例 AKI 患者尿 NGAL、IL-18、KIM-1、Cys C 等 9 种生物标志物发现,AKI 患者的每一种生物标志物水平均高于非 AKI 患者(均 $P<0.001$);而且联合应用诊断价值更高^[32-33]。有了这些生物指标,在临床上就可以更早地诊断和治疗 AKI,有助于改善患者的预后。

参考文献

- [1] Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14: 2534-2543.
- [2] Han M, Li Y, Liu M, et al. Renal neutrophil gelatinase associated lipocalin expression in lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in the rat. *BMC Nephrol*, 2012, 13: 25.
- [3] Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*, 2006, 105: 485-491.
- [4] Tuladhar SM, Püntmann VO, Soni M, et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2009, 53: 261-266.
- [5] 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.
- [6] Cruz DN, Ronco C, Katz N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for detecting cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139:

- 1101–1106.
- [7] Prabhu A, Sujatha DI, Ninan B, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Ann Vasc Surg*, 2010, 24:525–531.
- [8] Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med*, 2010, 36:444–451.
- [9] Constantin JM, Futier E, Perbet S, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study. *J Crit Care*, 2010, 25: 176.e1–6.
- [10] Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med*, 2008, 148: 810–819.
- [11] Alvelos M, Pimentel R, Pinho E, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardio-renal syndrome in the general ward. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6:476–481.
- [12] 余仲苟, 陈惠珊, 黄帆, 等. 急性有机磷农药中毒患者血清白细胞介素-18 的动态变化. *中国危重病急救医学*, 2004, 16:762–763.
- [13] He Z, Lu L, Altmann C, et al. Interleukin-18 binding protein transgenic mice are protected against ischemic acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295:F1414–1421.
- [14] Wu H, Craft ML, Wang P, et al. IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19:2331–2341.
- [15] Washburn KK, Zappitelli M, Arikian AA, et al. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23:566–572.
- [16] 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.
- [17] Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22:1748–1757.
- [18] 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.
- [19] Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int*, 2008, 73:863–869.
- [20] Katagiri D, Doi K, Honda K, et al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93:577–583.
- [21] Hassan E, Amir MA, Khaled Y, et al. Urinary NAG as a biomarker of AKI in patients with hepatorenal syndrome. *Aust J Basic & Appl Sci*, 2011, 5:711–717.
- [22] Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18:904–912.
- [23] Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol*, 2010, 28:478–485.
- [24] 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.
- [25] Liang XL, Liu SX, Chen YH, et al. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. *Biomarkers*, 2010, 15:332–339.
- [26] Jarvela K, Maaranen P, Harmoinen A, et al. Cystatin C in diabetics as a marker of mild renal insufficiency after CABG. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 17: 277–282.
- [27] Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem*, 2007, 53:480–488.
- [28] 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.
- [29] Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care*, 2010, 14:R85.
- [30] Krawczeski CD, Vandevoorde RG, Kathman T, et al. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5: 1552–1557.
- [31] Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int*, 2008, 73: 1008–1016.
- [32] Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, et al. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Transl Sci*, 2008, 1:200–208.
- [33] Han WK, Wagener G, Zhu Y, et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4:873–882.

(收稿日期:2012-03-03)

(本文编辑:李银平)

《中国危重病急救医学》杂志和《中国中西医结合急救杂志》
入编《中文核心期刊要目总览》2011 年版(第 6 版)核心期刊临床医学类