

急性肾损伤的早期诊治:路在何方?

李立斌 严静

急性肾损伤(AKI)是一种临床常见的综合征,定义为肾功能突然快速下降,表现为血清肌酐上升或尿量下降。AKI的发病率与病死率正逐年上升,尤其对于重症患者,是其主要死因之一。由于重症患者肾功能特征的不确定性,使得以往基于单一的、以肌酐为标准的AKI诊断准确率低,延误了最佳治疗时机。有证据表明血肌酐轻度升高即可伴随患者病死率的显著增加。然而,即使动态监测血肌酐也难以充分解释重症患者肾功能的急剧变化。因而,对重症患者的AKI做出准确的早期诊断是一项巨大的挑战。当前研究的热点是寻找早期的生物标志物,以便在血肌酐开始升高之前就能够对AKI做出诊断。但迄今AKI的发病机制并未完全阐明,而临床上迫切需要新的治疗手段,以及超越常规的思路^[1]。

1 寻找肾脏的“肌钙蛋白”

当前,重症医学正面临着一个重要的课题。一方面,AKI导致全球范围内每年数百万重症患者死亡,发病率正逐年上升,且相关的治疗费用也不断攀升^[2]。另一方面,尽管意识到AKI会导致严重的后果,但临床上仍然缺乏有效的生物标志物来早期识别AKI。其结果将导致起始充分治疗延迟,AKI预后严重恶化^[3]。

诸多研究强调AKI是导致重症患者死亡的一项独立危险因素,这促进了多维AKI分级系统的建立。这种分级系统可对AKI提供一种更准确的定义,对AKI的危险程度进行分层,以及更好地预测转归。AKI曾经有25个名称,35种定义,这给临床医生带来了极大的困惑。目前,临床上应用最广泛的分级系统是RIFLE(危险、损伤、衰竭、肾功能丧失、终末期肾病),该分级系统由急性透析质量倡议(ADQI)小组于2002年提出,并在成人重症患者的AKI诊治中获得广泛的认可^[4-5]。Hoste等^[5]对7个重症监护病房(ICU)5383例重症患者根据RIFLE进行AKI分级,结果提示:危险期(R)者发病率12%,病死率8.8%;损伤期(I)者发病率27%,病死率11.4%;衰竭期(F)者发病率28%,病死率26.3%;而无AKI者总体病死率仅为5.5%。国内的研究亦显示相同的结论^[6-7]。

相对于心肌损伤的早期诊断可以采用一系列生物标志物(如肌钙蛋白),对重症患者肾功能的评估仍然依赖于血肌酐的变化。然而,当初设计这一方法是对基础肾功能进行纵向评估的,且针对慢性肾功能不全患者,而基于肌酐及尿量来评估重症患者肾功能的方法始终存在争议。当肾脏的内稳态由于受到循环及炎症的急剧变化影响时,准确诊断AKI变得困难重重。在此情形下,采用传统方法监测肾功能的价值令人怀疑。由于细胞损伤早于临床表现,利用生物标志物可以发现亚临床改变,进行更有效的干预。因此,单纯依靠血肌酐和尿量无法对AKI进行早期诊断,需要寻找更为敏感的生物标志物。

2 早期识别AKI:生物标志物优于肌酐

血肌酐轻度升高即可增加AKI患者的病死率。Chertow等^[8]发现,即使对大量合并症校正后,血肌酐升高 $44.2\ \mu\text{mol/L}$ ($0.5\ \text{mg/dL}$),患者死亡的可能性可增加近7倍。如前所述,血肌酐及肌酐清除率并不是重症患者肾功能发生急性或突然变化时的可靠指标^[9]。当肾功能丧失超过50%,而且在到达一个稳定状态后,肌酐才能作为评估肾功能减退有价值的指标。在肾细胞损伤与肾功能丧失之间存在时间上的滞后,但肌酐清除率是反映肾功能变化的一个更好指标^[10]。有研究表明,如果在肾脏受到初次打击后立即进行干预,AKI是可以得到有效预防或治疗的^[11]。这更加凸显了需要有生物标志物以早期发现重症患者的AKI。

除了尽早对AKI做出诊断外,生物标志物也能够被用于AKI病因的区分,使治疗更为有效。AKI会增加原发或继发疾病的固有病死率,因而,生物标志物的意义是巨大的。流行病学研究显示有近一半重症患者的AKI与脓毒症相关,其附加病死率远超过非脓毒性AKI^[12],也是影响AKI病死率的独立危险因素^[13]。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.04.001

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2011KYA079);浙江省重点科技创新团队(2011R50018)

作者单位:310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院重症医学科(李立斌);浙江医院重症医学科(严静)

通信作者:严静, Email: zjicu@vip.163.com

3 基于肌酐标准评估生物标志物的特异性及敏感性:方法上的缺陷

目前认为生物标志物对 AKI 诊断的特异性及敏感性均优于基于肌酐的标准。但这种对比本身就存在问题,因为肌酐并不能较好地反映肾功能。其结果是,一个特异性生物标志物水平升高而肌酐值正常时,可能表示确实存在肾损伤,或者假阳性。正如 Waikar 等^[14]所指出的肌酐水平变化并不能可靠地反映肾功能。确切地说,肌酐并不是一个肾损伤指标,而只是作为评估肾功能的替代指标。对于重症患者,肌酐作为评估 AKI 的指标一直受到质疑。例如,肾前氮质血症综合征在生化指标上(如肌酐浓度的改变)类似于急性肾小管坏死。然而,从病理生理学的角度看,这些疾病的治疗方法及预后是明显不同的。当肾功能已经受损时,肌酐仍然可能正常^[14]。换言之,在重症患者的 AKI 中,对肾小管损伤的诊断目前正处在由肌酐向新的生物标志物过渡的阶段。即使存在不足,许多生物标志物在动物实验中已得到确认,但在临床上尚待证实^[15]。今后对重症患者 AKI 的诊断有望摆脱肌酐的“烙印”,如同诊断心肌梗死,由乳酸脱氢酶及肌酸磷酸激酶转变为具有高度特异性的肌钙蛋白。从逻辑上讲,相对于单一的标志物,多种标志物的组合可以提高诊断的准确性。

4 理想的生物标志物:AKI 早期诊治的突破

诊断 AKI 理想的生物标志物应具有如下特征:①高度的器官特异性,能够区分肾实质、肾前性 AKI、肾后性 AKI 以及急性肾小球损伤;②能够识别 AKI 的病因,如低氧血症、毒素、脓毒症、或这些因素的联合;③与肾活检组织学改变相关联,也就是能够反映肾活检组织学变化;④对于早期肾损伤具有位点特异性,能确定不同节段肾小管病变(AKI 的发病机制涉及到肾小管的不同节段);⑤相应的实验室指标测定应该简单而且快捷、准确可靠、便宜而且易用,能进行大规模样本研究;⑥与肾小管损伤的程度相关,对早期发现微小病变以及更严重损害的发作具有敏感性;⑦测定手段应该是非侵入性的。

事实上,有 10 多种颇具价值的 AKI 相关生物标志物已得到证实,其中最具有临床意义是中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、胱抑素 C(Cys C)、肾损伤分子-1(KIM-1)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)及白细胞介素-18(IL-18)等。

NGAL 是一种相对分子质量为 25 000 的蛋白质,共价键结合于中性粒细胞明胶酶。在动物模型中,肾缺血与中毒之后迅速出现 NGAL^[16-17]。对 AKI 动物模型潜伏期转录分析研究证实,肾脏最早表达的是 NGAL 基因^[16]。另一项动物实验也证实,在缺血与中毒损伤后,肾脏可大量诱导 NGAL^[17]。血浆及尿液 NGAL 作为临床 AKI 早期生物标志物,在心肺旁路手术、肾移植、静脉注射造影剂后,以及 ICU 患者中,已表明具有极高的临床价值^[18-19]。车妙琳等^[20]报道心脏手术后 AKI 患者血及尿中的生物标志物在术后不同时间点显著升高,诊断 AKI 的时间早于血肌酐,具有较高的准确性,可作为成人心脏手术后 AKI 的早期诊断标志物,而尿 NGAL 的受试者工作特征曲线下面积(AUC)最大。认为联合应用生物标志物可更好地预测 AKI 的发生。尽管这些研究结果令人鼓舞,但临床样本量仍然过小,需要进行大样本前瞻性多中心研究以阐明 NGAL 的确切作用和意义。

Cys C 是一种内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂,所有有核细胞均可产生,以恒定速度向血液中释放,可滤过肾小球,并在近曲小管被完全重吸收。已发现在慢性肾病中 Cys C 在预测肾小球功能方面优于血肌酐。在心脏手术患者中,Cys C 升高 50%可预测 AKI,且早于肌酐或肌酐清除率出现变化之前 48 h^[21]。但在临床上,NGAL 是一个比 Cys C 更早出现的生物标志物^[22]。

KIM-1 是在缺血或中毒诱导 AKI 后,由近曲小管产生的一种跨膜蛋白,可在尿液中检测到。对心肺旁路手术患者进行的研究已证实,在识别缺血或肾毒性 AKI 时,KIM-1 比 NGAL 更具特异性^[23]。对这类特殊患者,已证实 KIM-1 联合 NGAL 具有更高的敏感性。Cys C 也是一个高度敏感的标志物,但其特异性低于 KIM-1 和 NGAL^[24]。

β_2 -MG 是一种小分子质量的蛋白,能自由滤过肾小球。与肌酐不同, β_2 -MG 血清浓度极少受到肾外因素的影响。在最近的一项横断面研究中发现,儿童重症患者肾小球滤过率降低时,Cys C 和 β_2 -MG 明显优于肌酐清除率(阈值 $< 80 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)^[25]。

IL-18 是由近曲小管产生的一种促炎细胞因子。已证实在肾移植、急性呼吸窘迫综合征、心肺旁路手术患者中,IL-18 是一种更早期的 AKI 生物标志物^[26]。

当前存在的主要问题是单个生物标志物的敏感性 & 特异性均较低,发现早期 AKI 一般不会超过 70% ~ 75%,从而限制了常规应用^[27]。一个可能解决方法是设计一种包含各种生物标志物的试剂盒,以便能在床边

对重症患者的 AKI 做出快速而又准确的诊断。当治疗[如连续性肾脏替代治疗(CRRT)]不仅能够尽早开始,而且可以根据 AKI 的类型进行调整时,可以预期对 AKI 的转归产生巨大的影响。可以说,发现相关的生物标志物是 AKI 诊治上的一个突破,但目前只是迈出了一小步。

5 展望

AKI 的早期诊断,尤其对重症患者意义重大,但困难不少。基于肌酐的诊断方法已被证实意义极其有限,而肌酐清除率也太晚,且是一间接指标。

目前,对生物标志物的研究主要集中在能够在更早期阶段识别 AKI。然而,临床上对生物标志物的研究依然不够,尤其是对重症患者,而且单个生物标志物的特异性及敏感性仍难以接受。设计包含有各种不同特性的生物标志物的试剂盒可以提高诊断的准确性、及时性。为验证生物标志物是否会影响 AKI 的病程及治疗,大规模多中心的临床随机对照研究势在必行。有学者称之为寻找 AKI 早期诊治的“圣环”(Holy Grail)^[28]。最后,应当放弃基于肌酐标准评估生物标志物的敏感性及特异性的方法。应采取更积极的策略对 AKI 进行早期及目标导向治疗,这一策略应当包括生物标志物的早期应用及评估,从而最终有望降低重症患者因为“肾”而造成的居高不下的病死率。

参考文献

- [1] Kellum JA, Ronco C. Controversies in acute kidney injury: the 2011 Brussels Roundtable[J]. Crit Care, 2011, 15(2):155-156.
- [2] Srisawat N, Kellum JA. Acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome[J]. Curr Opin Crit Care, 2011, 17(6):548-555.
- [3] Negi S, Shigematsu T. Current therapeutic strategies for acute kidney injury[J]. Clin Exp Nephrol, 2012, 16(5):672-678.
- [4] 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[J]. Crit Care, 2004, 8(4):R204-212.
- [5] Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis[J]. Crit Care, 2006, 10(3):R73.
- [6] 周景霞, 尤丕聪, 刘春涛, 等. 探讨急性肾损伤分期的 KDIGO 标准在选择连续性血液净化治疗介入时机中的指导意义[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(7):420-423.
- [7] 蒋芬, 陈源汉, 梁馨琴, 等. 急性肾损伤 RIFLE 与 AKIN 标准在重症监护病房患者的应用比较[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(12):759-762.
- [8] Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(11):3365-3370.
- [9] Sprenkle P, Russo P. Molecular markers for ischemia, do we have something better than creatinine and glomerular filtration rate?[J]. Arch Esp Urol, 2013, 66(1):99-114.
- [10] Bagshaw SM, Zappitelli M, Chawla LS. Novel biomarkers of AKI: the challenges of progress 'Amid the noise and the haste' [J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(2):235-238.
- [11] Bolignano D. Serum creatinine and the search for new biomarkers of acute kidney injury (AKI): the story continues[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(9):1495-1499.
- [12] Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(3):452-461.
- [13] 王海霞, 郑瑞强, 林华, 等. 基于 RIFLE 标准急性肾损伤患者发病率及病死率的研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(3):276-279.
- [14] Waikar SS, Betensky RA, Bonventre JV. Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies?[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(11):3263-3265.
- [15] Gonzalez F, Vincent F. Biomarkers for acute kidney injury in critically ill patients[J]. Minerva Anestesiol, 2012, 78(12):1394-1403.
- [16] Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury[J]. J Clin Invest, 2005, 115(3):610-621.
- [17] Portilla D, Dent C, Sugaya T, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery [J]. Kidney Int, 2008, 73(4):465-472.
- [18] Ampatzidou F, Koutsogiannidis CP, Ananiadou O, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as emerging biomarker of acute renal failure in renal transplant patient after coronary artery bypass surgery[J]. J Cardiovasc Surg(Torino), 2012, 53(6):805-808.
- [19] Valette X, Savary B, Nowoczyn M, et al. Accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the early diagnosis of contrast-induced acute kidney injury in critical illness[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(5):857-865.
- [20] 车妙琳, 钱家麒, 戴慧莉, 等. 联合应用标志物在心脏手术后急性肾损伤的早期诊断[J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27(3):164-169.
- [21] Koyner JL, Garg AX, Shlipak MG, et al. Urinary cystatin C and acute kidney injury after cardiac surgery[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(5):730-738.
- [22] Nejat M, Pickering JW, Devarajan P, et al. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury [J]. Kidney Int, 2012, 81(12):1254-1262.
- [23] Fontanilla J, Han WK. Kidney injury molecule-1 as an early detection tool for acute kidney injury and other kidney diseases [J]. Expert Opin Med Diagn, 2011, 5(2):161-173.
- [24] Sidebotham D. Novel biomarkers for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a skeptical assessment of their role [J]. J Extra Corpor Technol, 2012, 44(4):235-240.
- [25] Herrero-Morin JD, Málaga S, Fernández N, et al. Cystatin C and beta2-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children[J]. Crit Care, 2007, 11(3):R59.
- [26] Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation[J]. Am J Transplant, 2006, 6(7):1639-1645.
- [27] Cruz DN, de Geus HR, Bagshaw SM. Biomarker strategies to predict need for renal replacement therapy in acute kidney injury [J]. Semin Dial, 2011, 24(2):124-131.
- [28] Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W. The early biomarker of acute kidney injury: in search of the Holy Grail[J]. Intensive Care Med, 2007, 33(11):1866-1868.