

IL-18 联合肾损伤分子-1 预测 ICU 接受 CRRT 治疗的 AKI 患者 28 d 病死率

霍焱 张坤 胡振杰

河北医科大学第四医院重症医学科,河北石家庄 050011

通信作者:胡振杰, Email: syicu@vip.sina.com

【摘要】 目的 探讨白细胞介素-18(IL-18)联合肾损伤分子-1(KIM-1)对重症医学科(ICU)行连续性肾脏替代治疗(CRRT)的急性肾损伤(AKI)患者28 d病死率的预测价值,并寻找CRRT的启动时机。方法 采用前瞻性观察性研究方法,选择2017年6月至2018年2月河北医科大学第四医院ICU收治的行CRRT的AKI危重症患者,并根据改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南定义分为AKI 2期组和AKI 3期组。记录所有入选患者的基本生命体征,机械通气患者的呼吸机参数。行CRRT前留取尿标本,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测IL-18和KIM-1水平。电话随访患者28 d生存情况;绘制受试者工作特征曲线(ROC),评估尿IL-18和KIM-1对预后的预测价值。结果 研究期间共收治38例患者,排除ICU住院时间<3 d、慢性梗阻性肾脏疾病、腹腔内高压、留取尿标本前4 h内曾应用利尿剂、留取尿标本前已进行肾脏替代治疗患者,最终纳入30例,其中AKI 2期12例,AKI 3期18例。AKI 2期与AKI 3期两组患者间性别、年龄、身高、体重、基本生命体征、基础肾功能及病情严重程度等基础医学特征比较差异均无统计学意义。与AKI 2期组相比,AKI 3期组患者尿KIM-1水平明显升高[ng/L: 6 195.6(5 892.6, 7 935.4)比5 487.5(4 769.8, 6 353.4), $P < 0.01$],但尿IL-18水平差异无统计学意义[ng/L: 52.1(48.1, 62.6)比53.9(52.0, 57.2), $P > 0.05$]。所有入选患者均完成28 d随访,AKI 2期组患者28 d全因病死率较AKI 3期组显著降低[16.7%(2/12)比66.7%(12/18), $P < 0.05$]。ROC曲线分析显示,尿IL-18对行CRRT的AKI危重症患者28 d病死率的预测价值较小,KIM-1有一定预测价值,以二者联合预测价值更大,ROC曲线下面积(AUC)为0.786[95%可信区间(95%CI)=0.598~0.914, $P=0.001$],其敏感度为50.0%,特异度为100%。结论 尿IL-18联合KIM-1对AKI危重症患者预后有较高的预测价值;对于AKI危重症患者,AKI 2期时启动CRRT治疗较AKI 3期启动可显著降低28 d病死率。

【关键词】 白细胞介素-18; 肾损伤分子-1; 连续性肾脏替代治疗; 急性肾损伤; 预测

基金项目: 国家临床重点专科建设项目(2010-305)

临床试验注册: 中国临床试验注册中心, ChiCTR1800015734

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.007

Interleukin-18 combined with kidney injury molecule-1 predict 28-day mortality in patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy in intensive care unit

Huo Yan, Zhang Kun, Hu Zhenjie

Department of Intensive Care Unit, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China

Corresponding author: Hu Zhenjie, Email: syicu@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the predict value of interleukin-18 (IL-18) combine with kidney injury molecule-1 (KIM-1) on 28-day mortality in patients with acute kidney injury (AKI) undergoing continuous renal replacement therapy (CRRT) in intensive care unit (ICU), and to look for the start time of CRRT. **Methods** A prospective observational study was conducted. The consecutive AKI critical patients who underwent CRRT from June 2017 to February 2018 admitted to ICU of the Fourth Hospital of Hebei Medical University were enrolled. Patients were divided into AKI 2 stage and AKI 3 stage groups according to the guidelines for Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Basic vital signs were recorded for all enrolled patients, and ventilator parameters were recorded for patients on ventilation. Urine specimens were collected before CRRT, and IL-18 and KIM-1 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The patients were followed up for 28 days. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive value of urinary IL-18 and KIM-1 for prognosis. **Results** During the study period, 38 patients were treated. The patients with ICU stayed for less than 3 days, chronic obstructive kidney disease, intra-abdominal hypertension (IAH), diuretics usage within 4 hours or renal replacement therapy before urine collection were excluded. Finally, 30 patients were enrolled, including 12 patients with AKI phase 2 and 18 patients with AKI phase 3. There was no significant difference in basic medical characteristics such as gender, age, height, weight, basic vital signs, basic renal function, or severity of disease between AKI 2 stage and AKI 3 stage groups. Compared with the AKI 2 stage group, the level of urine KIM-1 in the AKI 3 stage group was significantly increased [ng/L: 6 195.6 (5 892.6, 7 935.4) vs. 5 487.5 (4 769.8, 6 353.4), $P < 0.01$], but urine IL-18 level was not statistically significant [ng/L: 52.1 (48.1, 62.6) vs. 53.9 (52.0, 57.2), $P > 0.05$]. All patients were followed up for

28 days. The 28-day all-cause mortality rate of AKI 2 stage group was significantly lower than that of AKI 3 stage group [16.7% (2/12) vs. 66.7% (12/18), $P < 0.05$]. ROC curve analysis showed that urinary IL-18 had a small predictive value for the 28-day mortality of AKI patients undergoing CRRT, and KIM-1 had a certain predictive value, and the combined value of the combined detection was greater, and the area under ROC curve (AUC) was 0.786 [95% confidence interval (95%CI) = 0.598–0.914, $P = 0.001$] with a sensitivity of 50.0% and a specificity of 100%. **Conclusions** Urine IL-18 combined with urine KIM-1 has a high predictive value for the prognosis of patients with AKI. For critically ill patients with AKI, initiation of CRRT treatment in AKI 2 stage can significantly reduce the 28-day mortality as compared with that in AKI 3 stage.

【Key words】 Interleukin-18; Kidney injury molecule-1; Continuous renal replacement therapy; Acute kidney injury; Prediction

Fund program: National Key Clinical Specialty Construction Project of China (2010–305)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR1800015734

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.007

急性肾损伤 (AKI) 常继发于危重症, 尽管我们已经掌握了许多针对 AKI 的诊疗技术, 但其发病率及相关病死率仍然较高^[1-2]。连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 对终末期 AKI 患者及发生相关并发症时需求的指征是明确的, 但对于不存在这种并发症的 AKI 患者, CRRT 初始治疗时间并没有明确的定义。早期启动 CRRT 可以更有效地控制容量状态和电解质水平, 更迅速地纠正酸碱失衡, 适当地清除尿毒症毒素, 并且可能防止随后 AKI 引起的并发症^[3]。晚期启动 CRRT 也许可以使患者的病情稳定或更充分地治疗潜在的疾病, 从而避免不必要的肾脏支持^[4], 然而, 启动太晚可能存在延迟关键性治疗的潜在风险, 并可能导致预后恶化。

近年来, AKI 早期诊断、早期干预的理念已得到广泛认可^[5], 并开展了针对 AKI 生物标志物的研究, 但敏感度及特异度较高的标志物并不多。本研究以白细胞介素-18 (IL-18) 和肾损伤分子-1 (KIM-1) 作为观察指标, 探讨其对行 CRRT 的 AKI 患者 28 d 病死率的预测价值, 以及在指导合理的 CRRT 启动时机过程中的作用。

1 资料与方法

1.1 病例选择: 选择 2017 年 6 月至 2018 年 2 月河北医科大学第四医院重症医学科 (ICU) 收治的 AKI 患者作为研究对象, 根据改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 指南定义分为 AKI 2 期组和 AKI 3 期组。

1.1.1 纳入标准: ① 符合 KDIGO 指南 AKI 2 期或 3 期标准; ② 需进行 CRRT 治疗者。

1.1.2 排除标准: ① 年龄 < 18 岁; ② 妊娠期; ③ ICU 住院时间 < 3 d; ④ 怀疑或证实存在慢性肾功能障碍 [基础血肌酐 (SCr) $> 123.8 \mu\text{mol/L}$, 估算肾小球滤过率 (eGFR) $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$]; ⑤ 腹腔内高压 (IAH); ⑥ 长期或在留取尿标本前 4 h 内曾应用利尿剂等药物; ⑦ 标本采集前已进行血液净化

治疗; ⑧ 所需数据无法获得者。

1.1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准, 经医院医学伦理委员会同意 (审批号: 2017MEC106), 并且已经在中国临床试验注册中心注册并通过审核 (注册号: ChiCTR1800015734)。研究方案均得到患者或家属的知情同意, 并签署知情同意书。

1.2 研究方法: 记录患者的体温、心率 (HR)、呼吸频率 (RR)、平均动脉压 (MAP)、脉搏血氧饱和度 (SpO₂)、中心静脉压 (CVP)、机械通气患者需记录压力支持 (PS)、呼气末正压 (PEEP) 等呼吸机参数。入选患者行 CRRT 前留取血标本。患者入选后 1 h 内启动 CRRT 治疗, 由于本试验为观察性研究, 研究人员不干预临床医生开具 CRRT 处方, 不干预停止 CRRT 时间以及患者所有治疗方案。

1.3 观察指标: 入选患者的一般生命体征; 两组患者 IL-18、KIM-1 水平, 以及 28 d 病死率、肾功能恢复率、CRRT 持续时间、总住院时间等。

1.4 标本采集与检测: 取尿标本 3 mL, 离心取上清液 1 mL, 冻存于 $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中; 采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测 KIM-1 和 IL-18 水平。血标本送检至本院生化实验室, 通过苦味酸法检测 SCr 水平。

1.5 统计学方法: 应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 独立样本采用 t 检验, 多样本采用方差分析; 非正态分布以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示, 采用非参数秩和检验。分类变量采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。应用 MEDCALC 15.2.2 软件绘制受试者工作特征曲线 (ROC), 以 ROC 曲线下面积 (AUC) 及其 95% 可信区间 (95%CI) 评估 IL-18 和 KIM-1 的预测价值, 计算其最佳临界值及敏感度、特异度, 并进行各指标 AUC 间的比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较(表1):研究期间共收治38例患者,排除ICU住院时间<3d 2例、慢性梗阻性肾脏疾病1例、IAH 2例、留取尿标本前4h内曾应用利尿剂2例、留取尿标本前已进行肾脏替代治疗(RRT)1例,最终纳入30例患者,其中AKI 2期12例,AKI 3期18例。两组患者性别、年龄、身高、体重、体温、HR、RR、MAP、SpO₂、基础SCr、eGFR、急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、呼吸机参数、血管活性药物用量、基础疾病等比较差异均无统计学意义(均P>0.05)。

2.2 两组尿IL-18、KIM-1水平比较(表2):与AKI 2期组相比,AKI 3期组尿KIM-1水平明显升高,差异有统计学意义(P<0.01);而两组尿IL-18水平比较差异无统计学意义(P>0.05)。

表2 AKI 2期与AKI 3期两组启动CRRT危重症患者肾损伤生物标志物水平比较[M(Q_L, Q_U)]

组别	例数(例)	尿IL-18(ng/L)	尿KIM-1(ng/L)
AKI 2期组	12	53.9(52.0, 57.2)	5 487.5(4 769.8, 6 353.4)
AKI 3期组	18	52.1(48.1, 62.6)	6 195.6(5 892.6, 7 935.4)
Z值		-0.406	-2.861
P值		0.525	0.008

注:AKI为急性肾损伤,CRRT为连续性肾脏替代治疗,IL-18为白细胞介素-18,KIM-1为肾损伤分子-1

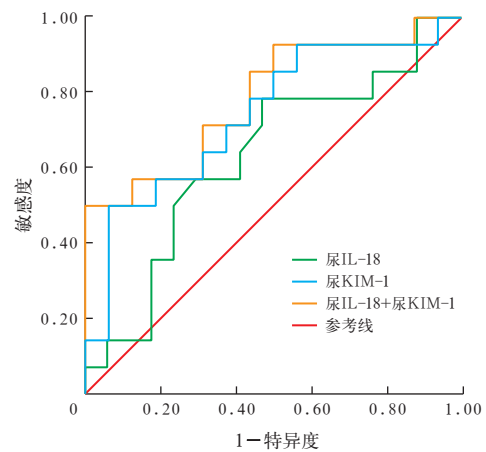
2.3 两组预后指标比较(表3):所有入选患者均完成28d随访,其中AKI 2期组28d全因病死率16.7%,AKI 3期组66.7%,两组比较差异有统计学意义(P<0.05)。进一步分析显示,AKI 2期组肾功能恢复率明显高于AKI 3期组,CRRT持续时间显著短于AKI 3期组(均P<0.05);两组总住院时间比较差异无统计学意义(P>0.05)。

表3 AKI 2期与AKI 3期两组启动CRRT危重症患者预后指标比较

组别	例数(例)	28d病死率[% (例)]	肾功能恢复率[% (例)]	CRRT持续时间(h, $\bar{x} \pm s$)	总住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)
AKI 2期组	12	16.7(2)	91.7(11)	95.4 ± 92.0	33.3 ± 21.6
AKI 3期组	18	66.7(12)	38.9(7)	187.9 ± 120.6	28.8 ± 12.3
χ^2/t 值		7.232	8.356	-2.170	0.673
P值		0.011	0.007	0.040	0.500

注:AKI为急性肾损伤,CRRT为连续性肾脏替代治疗

2.4 IL-18和KIM-1对AKI患者28d病死率的预测价值(图1;表4):IL-18预测AKI患者28d病死率的AUC为0.627;当最佳临界值为54.7 ng/L时,敏感度为78.6%,特异度为56.2%。KIM-1的AUC为0.741;当最佳临界值为7 104.5 ng/L时,敏感度为50.0%,特异度为93.7%。二者联合预测AKI患者28d病死率的AUC为0.786,敏感度为50.0%,特异度为100%。



注:IL-18为白细胞介素-18,KIM-1为肾损伤分子-1,CRRT为连续性肾脏替代治疗,AKI为急性肾损伤,ROC曲线为受试者工作特征曲线

图1 尿IL-18和KIM-1预测行CRRT的危重症AKI患者28d病死率的ROC曲线

表1 AKI 2期与AKI 3期两组启动CRRT危重症患者基础医学特征比较

组别	例数(例)	男性[例(%)]	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	体温(°C, $\bar{x} \pm s$)	HR(次/min, $\bar{x} \pm s$)	RR[次/min, M(Q _L , Q _U)]	MAP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	SpO ₂ ($\bar{x} \pm s$)	基础SCr(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)
AKI 2期组	12	8(66.7)	69 ± 14	170 ± 8	71.9 ± 15.9	37.2 ± 0.8	107 ± 25	19(12, 25)	85 ± 12	0.98 ± 0.02	88.7 ± 25.1
AKI 3期组	18	15(83.3)	62 ± 12	170 ± 5	69.8 ± 13.0	37.3 ± 0.9	115 ± 31	21(16, 28)	78 ± 21	0.96 ± 0.04	78.6 ± 23.5
$\chi^2/t/Z$ 值		1.118	1.359	-0.247	0.812	1.727	1.052	0.461	0.819	1.023	-1.134
P值		0.392	0.168	0.807	0.672	0.642	0.328	0.121	0.062	0.098	0.382

组别	例数(例)	eGFR(mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	APACHE II(分, $\bar{x} \pm s$)	PS[cmH ₂ O, M(Q _L , Q _U)]	PEEP(cmH ₂ O, $\bar{x} \pm s$)	NE[μg · kg ⁻¹ · min ⁻¹ , M(Q _L , Q _U)]	基础疾病[例(%)]				
AKI 2期组	12	76.4 ± 28.8	21 ± 9	10(8, 12)	5.2 ± 0.4	0.53(0.31, 0.89)	7(58.3)	3(25.0)	5(41.7)	1(8.3)	1(8.3)
AKI 3期组	18	88.2 ± 33.3	24 ± 7	12(8, 15)	5.4 ± 1.0	0.88(0.49, 1.24)	14(77.8)	3(16.7)	4(22.2)	2(11.1)	5(27.8)
t/Z/ χ^2 值		0.289	-0.833	2.362	-0.927	0.529	3.408	0.211	1.523	0.874	0.387
P值		0.497	0.317	0.132	0.362	0.059	0.874	0.963	0.572	0.476	0.083

注:AKI为急性肾损伤,CRRT为连续性肾脏替代治疗,HR为心率,RR为呼吸频率,MAP为平均动脉压,SpO₂为脉搏血氧饱和度,SCr为血肌酐,eGFR为估算肾小球滤过率,APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II,PS为压力支持,PEEP为呼气末正压,NE为去甲肾上腺素;1 mmHg=0.133 kPa,1 cmH₂O=0.098 kPa

表4 尿IL-18和KIM-1对行CRRT的危重症AKI患者28d病死率的预测价值

指标	AUC	95%CI	P值	最佳 临界值	敏感度 (%)	特异度 (%)
IL-18	0.627	0.433 ~ 0.796	0.233	54.7	78.6	56.2
KIM-1	0.741	0.549 ~ 0.883	0.010	7 104.5	50.0	93.7
IL-18+KIM-1	0.786	0.598 ~ 0.914	0.001		50.0	100.0

注: IL-18为白细胞介素-18, KIM-1为肾损伤分子-1, CRRT为连续性肾脏替代治疗, AKI为急性肾损伤, AUC为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI为95%可信区间; 空白代表无此项

3 讨论

根据AKI的临床表现及异常的生化指标可分为3期^[5]。由于ICU患者大多存在高龄、心功能较差、脓毒症等危险因素,使得预后进一步恶化^[6]。KDIGO指南带给临床医生更加规范的诊断标准,以及证据性更强的治疗措施的推荐。目前,CRRT技术是ICU内AKI治疗的基石,但任何一个指南都没有告诉我们何时启动CRRT对患者更好。

早在1955年, Teschan等发现因创伤后肾衰竭而启动RRT治疗的患者病死率超过50%,尽管当时很多患者死于RRT相关的感染。1961年, Parsons等^[7]比较了在血尿素氮(BUN)42.8~53.6 mmol/L (120~150 mg/dL)时启动RRT治疗的患者与BUN达到71.4 mmol/L (200 mg/dL)才进行透析的患者,结果显示,早期透析患者的生存率为75%,而后者为12%。Gettings等^[8]在1999年回顾性分析了100例行CRRT的成人创伤致急性肾衰竭患者,基于CRRT前BUN是否高于21.4 mmol/L (60 mg/dL)分为早期组和晚期组,最终发现早期组生存率较晚期组显著提高(39.0%比20.0%, $P=0.041$)。然而最近的两项研究并不支持这个结论。Bouman等^[9]将106例AKI患者随机分为RRT启动早期组或延迟组。早期组患者在符合AKI标准后接受RRT治疗,延迟组仅当患者出现高钾血症或肺水肿或血浆尿酸水平高于440 mmol/L时启动RRT。最终两组病死率比较差异无统计学意义。这项研究的一个重要限制是,计划早期接受RRT的患者(早期组)在AKI过程中接受RRT的时间较晚。基于以上研究结果,2016年Gaudry等^[10]发表了AKIKI试验(一项关于ICU内AKI患者CRRT启动时机的随机对照研究),在31家ICU中随机选择620例以内科疾病为主的AKI 3期受试者。早期组快速启动RRT治疗;晚期组仅当患者BUN>40 mmol/L (112 mg/dL)、血清钾浓度>6 mmol/L (或>5.5 mmol/L, 尽管有药物治疗)、严重酸中毒或液体过负荷致肺水肿等情况时才启动

RRT治疗。最终,两组60 d病死率无显著差异。然而, Zarbock等^[11]发表的ELAIN试验(一项比较早期与晚期CRRT对ICU内AKI患者病死率影响的单中心随机对照研究)得到了截然相反的结论。他们纳入231例KDIGO标准AKI 2期且中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)>150 μg/L的患者,并随机分为两组。早期治疗组入选后8 h内开展RRT治疗;延迟治疗组于入选后12 h内开展RRT治疗,或未行RRT的AKI 3期患者,或血BUN>35.7 mmol/L (100 mg/dL)、血钾水平>6 mmol/L和(或)心电图异常、血清镁水平>4 mmol/L、尿量<200 mL/12 h或无尿(根据KDIGO推荐)等情况时启动RRT治疗。与延迟治疗组相比,早期治疗组90 d病死率显著降低,肾功能恢复更快,住院时间明显缩短。

造成AKIKI试验与ELAIN试验结果完全对立的原因包括研究中心不同(单中心与多中心)、入选患者基础疾病不同、RRT的模式及治疗剂量不同等,但最主要原因是对于早期治疗与延迟治疗的定义不同。ELAIN试验中延迟组RRT启动时间比AKIKI试验延迟组更早(25.5 h比57 h)。本研究显示,与AKI 3期组比较,AKI 2期组28 d病死率显著降低,肾功能恢复率明显升高,CRRT持续时间显著缩短。

早期启动RRT的潜在益处在于更快速地控制代谢性酸碱失衡或尿毒症,以及更有效地预防和管理液体超负荷,并且可能防止随后AKI引起的并发症^[3]。事实上,正如急性疾病质量倡议(ADQI)工作组提倡的那样,关于RRT可能需要更个体化的方法^[12]。即使在没有常规适应证的情况下,重症患者早期启动RRT,通过迅速纠正或预防电解质或酸碱失衡,控制尿毒症,避免液体过负荷,均是合理的起点。从这个角度来看,RRT在没有经典或紧急适应证情况下的应用仍然可以被看作是肾脏支持策略。

虽然,早期启动RRT可能使一部分原本不需要RRT就可恢复的患者发生不必要的相关并发症,同时AKIKI试验^[10]也显示早期导管相关血流感染和低磷酸盐血症发生率相应增加,但令人欣慰的是,没有试验表明早期RRT是有害的。

近年来,针对肾损伤标志物的研究越来越多,它们对于促进AKI的早期诊断、指导有针对性的干预以及监测疾病进展和消退是有价值的^[13]。

IL-18是由抗原呈递细胞、巨噬细胞、树突细胞和CD4⁺T细胞等T细胞产生的促炎细胞因子,通过与其受体结合,将信号转导至下游通路^[14]。

Nozaki 等^[15]通过对小鼠 IL-18 表达的研究发现, IL-18 介导的信号通路在脂多糖(LPS)诱导的 AKI 发病机制中对 γ -干扰素(IFN- γ)的反应迅速,炎症反应强烈;敲除 IL-18 受体基因表达片段后小鼠生存情况明显改善。但是, Nisula 等^[16]进行的前瞻性多中心观察性研究表明, IL-18 在危重症患者中预测 AKI、RRT 或 90 d 病死率的能力中等甚至较差。

KIM-1 是损伤后肾近端小管中高度上调的蛋白质,在正常肾脏中不能被检测到,但在肾脏缺血或者毒性损伤后, KIM-1 mRNA 迅速强烈表达,且其表达比其他基因更明显,从而在近端小管细胞产生高表达的 KIM-1 蛋白^[17-18]。KIM-1 作为一种磷脂酰丝氨酸受体,可以通过识别凋亡细胞、磷脂酰丝氨酸和氧化的脂蛋白发挥吞噬作用,从而将普通的小管上皮细胞转变为吞噬细胞。因此, KIM-1 参与小管腔中凋亡碎片清除,限制炎症反应,表明 KIM-1 可能在自身免疫反应中发挥限制肾小管上皮细胞损伤的重要作用^[19]。KIM-1 首次被用作 AKI 的生物标志物是在 2002 年。在 AKI(叶酸及顺铂)毒性模型中发现,肾组织及尿中 KIM-1 表达上调均先于 SCr 升高,表明该蛋白可作为肾小管损伤的早期生物学标志物^[20]。目前 KIM-1 作为人类的生物标志物已在急性和慢性损伤以及肾细胞癌中得到证实^[21]。

有人提出, AKI 生物标志物的真正“黄金标准”是它们能否用于定义 AKI 及相关并发症并对其进行风险分层,从而促进早期诊断和干预,以改善临床结局。本研究利用尿 IL-18 联合 KIM-1 预测 AKI 患者 28 d 病死率,表现出良好的预测价值(AUC=0.786),提示对 AKI 早期干预具有一定的临床意义。

综上所述,对于 AKI 的危重症患者,早期(AKI 2 期)启动 CRRT 治疗有可能改善预后;尿 IL-18 联合 KIM-1 对 AKI 患者预后具有较高的预测价值。本研究样本量较小,仍需要前瞻性、多中心、随机大样本的对照研究进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Fuhrman DY, Kane-Gill S, Goldstein SL, et al. Acute kidney injury epidemiology, risk factors, and outcomes in critically ill patients 16–25 years of age treated in an adult intensive care unit [J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8 (1): 26. DOI: 10.1186/s13613-018-0373-y.

[2] Harris DG, McCrone MP, Koo G, et al. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in critically ill surgical patients [J]. *J Crit Care*, 2015, 30 (1): 102–106. DOI: 10.1016/j.jccr.2014.07.028.

[3] Wald R, Bagshaw SM. The timing of renal replacement therapy initiation in acute kidney injury: is earlier truly better? [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42 (8): 1933–1934. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000432.

[4] Shiao CC, Wu PC, Huang TM, et al. Long-term remote organ consequences following acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 438. DOI: 10.1186/s13054-015-1149-5.

[5] Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (1): R72. DOI: 10.1186/cc10061.

[6] 张琪, 费雅楠, 姜利. ICU 脓毒症合并急性肾损伤患者 CRRT 后死亡危险因素: 一项多中心观察研究数据的二次分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (2): 155–159. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.007.

Zhang Q, Fei YN, Jiang L. Risk factors for mortality in intensive care unit patients with sepsis combined with acute kidney injury after continuous renal replacement therapy: secondary analysis of the data from a multicenter observational study [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (2): 155–159. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.007.

[7] Parsons FM, Hobson SM, Blagg CR, et al. Optimum time for dialysis in acute reversible renal failure. Description and value of an improved dialyser with large surface area [J]. *Lancet*, 1961, 1 (7169): 129–134. DOI: 10.1016/s0140-6736(61)91309-5.

[8] Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late [J]. *Intensive Care Med*, 1999, 25 (8): 805–813. DOI: 10.1007/s001340050956.

[9] Bouman CS, Oudemans-Van SHM, Tjissen JG, et al. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30 (10): 2205–2211. DOI: 10.1097/00003246-200210000-00005.

[10] Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (2): 122–133. DOI: 10.1056/NEJMoa1603017.

[11] Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 315 (20): 2190–2199. DOI: 10.1001/jama.2016.5828.

[12] Ostermann M, Joannidis M, Pani A, et al. Patient selection and timing of continuous renal replacement therapy [J]. *Blood Purif*, 2016, 42 (3): 224–237. DOI: 10.1159/000448506.

[13] Wierstra BT, Kadri S, Alomar S, et al. The impact of "early" versus "late" initiation of renal replacement therapy in critical care patients with acute kidney injury: a systematic review and evidence synthesis [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 122. DOI: 10.1186/s13054-016-1291-8.

[14] Suzuki N, Chen NJ, Millar DG, et al. IL-1 receptor-associated kinase 4 is essential for IL-18-mediated NK and Th1 cell responses [J]. *J Immunol*, 2003, 170 (8): 4031–4035. DOI: 10.4049/jimmunol.170.8.4031.

[15] Nozaki Y, Hino S, Ri J, et al. Lipopolysaccharide-induced acute kidney injury is dependent on an IL-18 receptor signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (12). pii: E2777. DOI: 10.3390/ijms18122777.

[16] Nisula S, Yang R, Poukkanen M, et al. Predictive value of urine interleukin-18 in the evolution and outcome of acute kidney injury in critically ill adult patients [J]. *Br J Anaesth*, 2015, 114 (3): 460–468. DOI: 10.1093/bja/aeu382.

[17] Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, et al. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans [J]. *Clin Transl Sci*, 2008, 1 (3): 200–208. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2008.00053.x.

[18] Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 (11): 3265–3268. DOI: 10.1093/ndt/gfp010.

[19] Savill J, Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death [J]. *Nature*, 2000, 407 (6805): 784–788. DOI: 10.1038/35037722.

[20] Ichimura T, Hung CC, Yang SA, et al. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 286 (3): F552–563. DOI: 10.1152/ajprenal.00285.2002.

[21] Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a translational journey [J]. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2014, 125: 293–299; discussion 299. (收稿日期: 2019-02-15)