

Research Progress of Acute Kidney Injury Biomarkers and Prevention and Treatment

Jianrong Li

Xiangyun County People's Hospital of Dali Bai Autonomous Prefecture, Xiangyun, Yunnan, 672100, China

Abstract

Acute kidney injury (Acute kidney injury, AKI) is a clinical syndrome caused by the rapid decline of renal function in a short time caused by various causes. The morbidity and mortality of AKI are high worldwide, and the cost is huge. AKI has become a recognized risk factor for the progression of chronic kidney diseases (CKD). The paper mainly focuses on the development of AKI to CKD, some new biomarkers and how to prevent the progress of CKD after AKI, to make a certain basis for the early identification of AKI patients and intervention in the clinic.

Keywords

acute kidney injury; biomarker; intervention

急性肾损伤生物标志物及防治的研究进展

李建荣

大理白族自治州祥云县人民医院, 中国·云南 祥云 672100

摘要

急性肾损伤 (Acute kidney injury, AKI) 是由各种病因引起肾功能在短时间内快速减退而导致的临床综合征。AKI 在世界范围内的发病率及死亡率都很高, 且花费巨大。AKI 已成为慢性肾脏病 (Chronic kidney diseases, CKD) 进展的一个公认的危险因素。论文主要针对 AKI 向 CKD 发展过程中, 部分新的生物标志物及如何预防 AKI 后 CKD 的进展进行主要阐述, 为临床中早期识别 AKI 患者并实施干预作出一定的依据。

关键词

急性肾损伤; 生物标志物; 干预

1 引言

最近一项关于多个国家的 Meta 分析显示, AKI 的合并发病率可高达 21.6%, 死亡率为 23.9%^[1], 重症监护病房的 AKI 发病率及死亡率更高。AKI 可以引起广泛的临床结果, 包括肾功能的完全、部分和不完全恢复, 从而导致死亡率的增加、住院时间的延长及各种慢性并发症的发生, 例如心血管疾病、高血压、慢性肾脏病及进展到终末期肾脏病 (End-stage renal disease, ESRD)^[2,3]。一些研究表明, AKI 与随后的 CKD 之间存在显著的因果关系, 主要与 AKI 的严重程度、频率及持续时间相关^[4]。因此, 积极寻找 AKI 的治疗方案并预测 AKI 向

CKD 及其他并发症的进展极为重要。从传统来看, 血肌酐、尿素氮及尿量的改善往往被认为是肾功能的完全恢复, 指南中 AKI 的定义主要依靠肌酐及尿量的变化^[5], 这很大程度上导致临床诊断及干预的延迟。最近的改善全球肾脏病预后组织 (The kidney disease improving global outcome, KDIGO) 再次强调了 AKI 早期诊断并尽快调整治疗的重要性^[6]。近年来, 多种 AKI 生物标志物已经被发现并验证。

2 功能标志物

胱抑素 C 是一种非糖基化的半胱氨酸蛋白酶抑制剂 (13kDa), 在人体所有有核细胞中均可表达, 这种基础表达不受性别、年龄、种族、肌肉质量和饮食的影响^[7]。胱抑素 C 在肾小球中可自由过滤, 并在近端肾小管细胞完全降解, 而不被分泌或吸收入血, 这也意味着血清胱抑素 C 的水平仅

【作者简介】李建荣 (1991-), 男, 中国陕西神木人, 现任大理白族自治州祥云县人民医院住院医师, 本科学历, 从事中医学研究。

乎完全由肾小球滤过率决定。因此,胱抑素 C 的血浆浓度间接反应肾小球滤过率 (Glomerular filtration rate, GFR)^[8]。此外,由于胱抑素 C 的半衰期约为血清肌酐的三分之一,因此血胱抑素 C 更能较快达到稳态平衡。一项关于从血清肌酐和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 估计 GFR 的研究结论得出,胱抑素 C 在评估及检测慢性肾脏疾病方面均优于血肌酐^[9],并且血胱抑素 C 检测 AKI 的时间可能比血肌酐提前 24~48h^[10]。2018 年一项 Meta 分析显示血清胱抑素 C 对 AKI 的早期诊断具备较高的灵敏度及特异度,可作为临床上诊断早期急性肾损伤的生物学标志物^[11]。

脑啡肽是中枢神经系统常见的内源性阿片。它们还存在于其他的外周组织中,如心脏和肾脏组织中^[12]。前脑啡肽 (PEN K) 克是一种单体肽 (约 4.5kDa),来源于前脑啡肽 A,它可能是通过肾小球自由过滤的,因此最近被认为是 AKI 的一种潜在的替代功能生物标志物^[13]。一项意大利多中心试验中对 956 名重症患者血浆原脑啡肽 A 进行了检测,结果表明 PENK 与 GFR 之间存在一定的相关性,并且与 AHF 后的死亡率及预后有一定的预测作用^[14]。

3 肾小管损伤标志物

中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白 (NGAL) 已在欧洲和亚洲的临床实践中作为早期肾小管损伤的标志。NGAL 又称脂钙蛋白-2 或癌基因 24p3,属于脂钙蛋白家族,可广泛表达于成人组织中,包括前列腺、唾液腺、胃、结肠、气管、肺、肝和肾组织^[15]。人体中 NGAL 有三种存在形式: 25K Da 单体, 45K Da 同二聚体,与明胶酶结合的 135K Da 异二聚体。在肾脏中,NGAL 主要由远端肾小管细胞产生,并很快会出现在近端肾小管细胞中。在肾缺血或肾毒素损伤后,血尿 NGAL 水平显著升高。在管状损伤后约 6 小时,NGAL 浓度达到峰值,并遵循与损伤严重程度有关的剂量-反应曲线^[16]。最近的 COVID-19 对肾脏影响的综述中提到,作为 AKI 损伤标志物的尿 NGAL 还可以作为早期 AKI 肾前性、肾后性病因的鉴别诊断^[17]。在临床工作中,NGAL 的截止浓度可能会在很大程度上来评估 AKI 高风险的患者^[18]。总之,血和尿 NGAL 可以诊断及预测 AKI 的预后,但是在不同的临床背景下,NGAL 作为生物标志物的性能方面可能会存在一定的问题。

金属蛋白酶-2 (TIMP-2) 和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (IGFBP-7) 的组织抑制剂是商业上可用的尿液生物标

志物,用于危重患者 AKI 风险评估,并为进一步的临床应用提供了潜力。一项对处于 AKI 风险中的 522 名重症患者进行了两项多中心的观察性研究和验证,在众多标记中两个顶级的生物标志物被验证,尿 TIMP-2 和 IGFBP-7 与其他生物标志物相比,对 AKI 的预测效能最佳,其 AUC 分别由于血 NGAL、胱抑素 C、尿 NGAL、KIM-1、IL-18 等生物标志物^[19]。这些标志物在急性肾小管损伤应激反应中有着较高的特异性,并可在尿液中迅速增高^[20],对 AKI 的分期也有一定的预测作用^[21]。

肾损伤分子 1 (KIM-1) 是一种 38.7-kD 跨膜蛋白,在正常肾脏中的表达非常低。缺血再灌注损伤后其表达明显上调。KIM-1 在 AKI 后的肾组织恢复和肾小管再生中起着重要的作用。在小鼠的 AKI 模型中,KIM-1 的过表达可减少肾纤维化及 ESRD 的发生^[22]。血 KIM-1 的持续升高又预示着肾小管细胞的持续损伤,进一步导致 AKI 后 CKD 及进展为 ESRD 的风险增大。而 KIM-1 的降低也并不能说明肾组织没有开始纤维化的过程。在几种啮齿动物模型中,KIM-1 已被证明是一种高度敏感和特异的近端肾小管损伤标志^[23]。

促炎细胞因子 (例如,研究了 IL-18、IL-6、IL-10、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和 TNF 受体)。白细胞介素-18 (IL-18) 是在近端肾小管细胞中形成的 22-kD 促炎细胞因子,由肾小管细胞和巨噬细胞产生。白细胞介素-18 被 caspase-1 切割,作为一种多蛋白复合物的一部分,称为炎症小体。肾损伤后的前 6h,IL-18 便可升高^[24]。IL-18 可在以下情况下由肾小管细胞产生并释放到尿液中 (例如,缺血再灌注损伤,脓毒症,恶性肿瘤等)。可通过 ELISA 法和基于微生物的检测方法在尿液中快速可靠地检出。一项关于 2796 例患者的系统性回顾研究中显示,IL-18 为一种中等诊断准确性的生物标志物并对 AKI 的早期诊断有一定的前景^[25]。

AKI 的各种新的生物标志物已经被研究。肾脏损伤标志物主要用来描述肾脏损伤,功能性标志物主要包括肌酐及胱抑素 C。一个理想的标志物应该具有两种性质:一是可以检测并定位损伤的特定部位;二是对肾功能的损伤有一个定量的估计。但是,目前仍然没有理想的生物标志物来诊断及预测 AKI,未来还需要更多的基础研究及临床研究。

4 可能的干预措施

为了阻止 AKI 向 CKD 的进展,已知的治疗策略包括低

盐、低蛋白、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统等。近年来,越来越多的实验研究倾向于使用生长因子、抗氧化剂、抗纤维因子,然而这些实验均缺乏有力的临床研究。随着AKI向CKD进展过程中新的生物标志物的发现,关于这一领域的研究实验也越来越多。国际研究显示了两种重要的实验:Kelch样ECH相关蛋白1(Keap1)-核因子E2相关因子2(Nrf2)途径;Nrf2是相关的抗氧化和抗衰老分子之一。稳态下,Keap1抑制细胞毒性应激保护的主要参与者Nrf2的活性。AKI发生时,氧化应激反应导致Nrf2靶基因的上调。已有研究证实,AKI时高氧化应激反应水平与Nrf2活性的降低有关^[26]。Nrf2基因的缺失会加重顺铂诱导的小鼠急性肾损伤^[27]。因此,增加Nrf2的表达被认为是一种很有前途的治疗策略,国外已经存在相关的基础研究及临床试验^[28]。也有研究认为,Nrf2干预并不能阻止已经发生肾损伤模型的进展,因此给予Nrf2干预的时间点很重要^[29]。总之,通过对Nrf2-Keap1通路不断的深入研究,未来将对临床上AKI的防治提供更多的思路。第二种是关于干细胞衍生细胞外囊泡(EVS)的再生作用。

近些年来,干细胞的再生潜力主要归因于旁分泌机制,包括生长因子和EVS的释放。EVS是由不同类型的祖细胞释放的微粒,通过蛋白质、脂质、mRNA和微RNA的直接转移^[30],能诱导损伤肾细胞的表观遗传重编程。一项Meta分析显示,干细胞EVS可以持续改善AKI后的肾功能及减轻炎症反应^[31]。在多个临床前模型的研究中,RNA可以通过EVS来到达靶细胞来促进肾组织的修复^[32]。因此,干细胞衍生的EVS有可能作为阻止AKI向CKD进展的一个很有前途的治疗。

5 结论

AKI是CKD发展及进展的一个公认的危险因素。随着检测技术的不断改进及研究的不断深入,我们对一些有前景的生物标志物已经有了一定的理解,对AKI后不适应修复相关的细胞机制方面也取得了一些进展并提供了可能的治疗策略,以防止AKI进展到CKD及ESRD。

参考文献

[1] Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: a meta-analysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,

- 2013(09):1482-1493.
- [2] Goldstein SL, Chawla L, Ronco C, Kellum JA. Renal recovery[J]. *Crit Care*, 2014(01):301.
- [3] James MT, Ghali WA, Knudtson ML, et al. Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography[J]. *Circulation*, 2011(04):409-416.
- [4] Heung M, Steffick DE, Zivin K, et al. Centers for Disease Control and Prevention CKD Surveillance Team. Acute Kidney Injury Recovery Pattern and Subsequent Risk of CKD: An Analysis of Veterans Health Administration Data[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016(05):742-752.
- [5] Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012(02):130-138.
- [6] Kashani K, Rosner MH, Haase M, et al. Quality Improvement Goals for Acute Kidney Injury[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019(06):941-953.
- [7] Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008(03):395-406.
- [8] Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009(01):124-30.
- [9] Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C[J]. *N Engl J Med*, 2012(01):20-29.
- [10] Herget-Rosenthal S, Marggraf G, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C[J]. *Kidney Int*, 2004(03):1115-22.
- [11] 张毕明, 肖帅, 吴意. 胱抑素C诊断早期急性肾损伤价值的Meta分析[J]. *检验医学与临床*, 2018(23):3485-3487+3491.
- [12] DenDenning GM, Ackermann LW, Barna TJ, et al. Proenkephalin expression and enkephalin release are widely observed in non-neuronal tissue[J]. *Peptides*, 2008(01):83-92.
- [13] Beunders R, Struck J, Wu AHB, et al. Proenkephalin (PENK) as a

- novel biomarker for kidney function[J]. *J App Lab Med*, 2017;2:400–12.
- [14] Caironi P, Latini R, Struck J, et al. ALBIOS Study Investigators. Circulating Proenkephalin, Acute Kidney Injury, and Its Improvement in Patients with Severe Sepsis or Shock[J]. *Clin Chem*, 2018 Sep;64(9):1361–1369.
- [15] Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression[J]. *Histochem J*, 1999(07):433–41.
- [16] Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009(11):3349–3354.
- [17] Gagliardi I, Patella G, Michael A, et al. COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice[J]. *J Clin Med*, 2020(08):2506.
- [18] Albert C, Haase M, Albert A, et al. Biomarker-Guided Risk Assessment for Acute Kidney Injury: Time for Clinical Implementation?[J] *Ann Lab Med*, 2021(01):1–15.
- [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(01):25.
- [20] Emler DR, Pastor-Soler N, Marciszyn A, et al. Insulin-like growth factor binding protein 7 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2: differential expression and secretion in human kidney tubule cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017(02):284–296.
- [21] Hoste E, Bihorac A, Al-Khafaji A, et al. RUBY Investigators. Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: the RUBY study[J]. *Intensive Care Med*, 2020(05):943–953.
- [22] Humphreys BD, Xu F, Sabbiseti V, et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2013(09):4023–4035.
- [23] Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2008(48):463–493.
- [24] Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004(03):405–14.
- [25] 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(01):7–16.
- [26] Stenvinkel P, Meyer CJ, Block GA, et al. Understanding the role of the cytoprotective transcription factor nuclear factor erythroid 2-related factor 2—lessons from evolution, the animal kingdom and rare progeroid syndromes[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019(13):120.
- [27] Aleksunes LM, Goedken MJ, Rockwell CE, et al. Transcriptional regulation of renal cytoprotective genes by Nrf2 and its potential use as a therapeutic target to mitigate cisplatin-induced nephrotoxicity[J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2010(01):2–12.
- [28] Nezu M, Suzuki N, Yamamoto M. Targeting the KEAP1-NRF2 System to Prevent Kidney Disease Progression[J]. *Am J Nephrol*, 2017(06):473–483.
- [29] Nezu M, Souma T, Yu L, et al. Transcription factor Nrf2 hyperactivation in early-phase renal ischemia-reperfusion injury prevents tubular damage progression[J]. *Kidney Int*, 2017(02):387–401.
- [30] Deregibus MC, Cantaluppi V, Calogero R, et al. Endothelial progenitor cell derived microvesicles activate an angiogenic program in endothelial cells by a horizontal transfer of mRNA[J]. *Blood*, 2007(07):2440–2448.
- [31] Liu C, Wang J, Hu J, et al. Extracellular vesicles for acute kidney injury in preclinical rodent models: a meta-analysis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020(01):11.
- [32] Cantaluppi V, Gatti S, Medica D, et al. Microvesicles derived from endothelial progenitor cells protect the kidney from ischemia-reperfusion injury by microRNA-dependent reprogramming of resident renal cells[J]. *Kidney Int*, 2012(04):412–27.