

Clinical Research Progress of Biomarkers in Acute Kidney Injury

Kai Cheng Bingquan Wu

Xiangya Medical School, Central South University, Changsha, Hunan, 410013, China

Abstract

Acute kidney injury (AKI) has a high incidence in critically ill patients, which has a significant impact on the progression of chronic kidney disease (CKD), cardiovascular disease and mortality. Although most doctors diagnose and treat patients based on changes in serum creatinine, intervention is often delayed. In recent years, a variety of AKI biomarkers have been discovered and validated, improving the probability of timely detection for patients with progressive renal dysfunction, requiring renal replacement therapy, or high risk of death, thus differentiating patients and grading the risk. This review will review validated AKI biomarkers over the past decade and their associated clinical applicability, using AKI biomarkers to complement existing diagnostic criteria and better deliver medical interventions to patients through early identification and prediction of clinical outcomes.

Keywords

acute kidney injury; biomarker; early diagnosis; prognosis

生物标志物在急性肾损伤中的临床研究进展

程凯 吴炳权

中南大学湘雅医学院, 中国·湖南长沙 410013

摘要

急性肾损伤 (Acute kidney injury, AKI) 在危重患者中发生率高, 对慢性肾脏病 (Chronic kidney disease, CKD) 进展、心血管疾病和死亡率均有显著影响。尽管大多数医生会根据血清肌酐的变化进行诊断及治疗, 但往往已经是延迟干预。近年来, 各种AKI生物标志物被发现并得到验证, 提高了对进行性肾功能减退、需要肾替代治疗或死亡高风险患者的及时发现概率, 进而区分患者并进行风险分级。本综述将回顾过去十年中经过验证的AKI生物标志物, 及其相关的临床适用情况, 使用AKI生物标志物来补充现有诊断标准, 通过早期识别和临床结果预测, 将更好地为患者提供医疗干预。

关键词

急性肾损伤; 生物标志物; 早期诊断; 预后

1 引言

急性肾损伤 (AKI) 是一种自然病程多样、预后不一的临床急危重症, 与住院患者死亡率和医疗成本的显著增加有关, AKI的发病率和并发症始终在逐年增加。AKI是一个巨大的全球性问题, 根据改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 共识的结果, 发现有 20% 成人和 33.3% 未成年人住院期间均会经历 AKI, 其中超过 50% 的患者需要重症监护。然而, 对于 AKI 而言, 尚无明显有效的治疗方法, 仅能通过对症治疗进行干预。因此, 当前的临床研究方向努力集中在如何进行 AKI 的早期预防和发现以及是否应该早期开始肾脏替代治疗, 从而改善 AKI 的预后。论文将对一些具有临床应用前景的 AKI 主要标志物进行综述。

【作者简介】程凯 (2000-), 男, 中国福建福州人, 本科, 从事急性肾损伤研究。

2 肾功能检测生物标志物

胱抑素 C 是一种低分子量蛋白质, 属于半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白超家族。其能够完全通过肾小球过滤, 同时也在近端小管完全重吸收并分解, 与肌酐类似, 但胱抑素 C 不由肾小管分泌, 因此其血清水平几乎完全取决于肾小球滤过功能。目前, 已经在不同的临床环境下存在高风险进展的 AKI 患者中进行了胱抑素 C 的应用及其功能研究。在对 30 个前瞻性队列研究的 meta 分析中, 收集了来自 15 个国家的 4247 名成年人, 982 例 AKI 患者, 其研究结果显示血清胱抑素 C 显示了对 AKI 的高预测能力, 受试者工作特征曲线下的面积 (AUC) 为 0.89^[1]。在入住 ICU 的患者中, 血清胱抑素 C 对第 1~3 天的 AKI 具有正向预测作用, 诊断 AUC 分别为 0.885、0.893、0.901^[2]。无论是慢性肾病患者还是正常人, 血清胱抑素 C 都是对比剂诱导的急性肾损伤 (Contrast-induced acute kidney injury, CI-AKI) 早期诊断和预后的有效标记物。大多数研究表明, 血清胱抑素 C 可

以在对对比剂使用 24 小时后诊断 CI-AKI, 比血清肌酐早 24 小时。同样地, 在另一项研究中也发现使用血清胱抑素 C 能够有效预测经皮冠状动脉造影患者在 48 小时后的 AKI 发生情况, 以血清胱抑素 C 在 24 小时内升高大于等于 10% 作为临界值具有最佳的诊断效果, AUC 为 0.901^[9]。以上研究均证明, 血清胱抑素 C 与不同病因所致的 AKI 患者的早期诊断存在良好相关性。

3 细胞损伤分子标志物

3.1 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)

NGAL 属脂质运载蛋白超家族, 它最初是在活化的中性粒细胞中被发现, 随着进一步深入研究发现, 在子宫、前列腺、肺、胃、结肠和肾等多种细胞中均有低水平表达。NGAL 具有三种不同存在形式, 包括单体、同源二聚体和异源二聚体, 在发生 AKI 后, 尿 NGAL 主要是以单体形式存在, 而其二聚体形式则在泌尿系统感染中更常见^[9]。在肾脏中, NGAL 主要由亨利环的升支粗段和集合管的闰细胞产生, 但肾脏损伤导致其从肾上皮细胞的顶端和基底外侧被分泌, 经过肾小球过滤后, 以 megalin 受体依赖的方式被近端小管重吸收, 而 AKI 后肾小管重吸收减少导致尿 NGAL 浓度进一步升高。第一个使用 NGAL 预测 AKI 的研究发现, 71 例心脏手术后发生 AKI 的儿童中有 20 例, 在体外循环后 2 小时尿 NGAL 出现升高, 其 AUC 为 0.998, 同时血清 NGAL 也有明显升高, AUC 为 0.906, 这两个指标都表明该生物标志物具有很高的 AKI 预测能力, 相比血清肌酐的变化提前了 1~3 天^[5]。Negrin 等人对血清 NGAL 作为诊断多发伤患者早期 AKI 生物标志物的可行性进行了调查。研究发现, 与无 AKI 组相比, AKI 组中患者第 2 天血清 NGAL 的水平更高^[6]。此外, meta 分析结果显示, 血清和尿 NGAL 均在评估 AKI 患者预后以及是否启动肾脏替代疗法方面具有一定的预测价值。因此, 以上研究结果均表明, 无论是尿 NGAL 还是血清 NGAL, 其在早期 AKI 的诊断中都发挥强大的功能, 但对不同患者其诊断效果因环境而异, 对于不同的临床环境和共病情况结果也有所不同。

3.2 肝型脂肪酸结合蛋白 (Liver-type fatty acid-binding protein, L-FABP)

FABPs 是一种脂质蛋白, 是一种参与长链脂肪酸结合的小胞浆蛋白。目前临床研究表明, L-FABP 是一种很有效的 AKI 生物标志物, 并且已经被写入临床干预指南。在 Susantitaphong 等人的 meta 分析结果显示, 尿 L-FABP 表现出了对 AKI 良好的预测功能特征, 具有高度的灵敏度和特异性, 特别是在接受心脏手术的患者中。尿 L-FABP 对诊断 AKI 的敏感性和特异性估计分别为 74.5% 和 77.6%; 对预测需要透析的敏感性和特异性分别为 69.1% 和 42.7%; 对预测住院死亡率的敏感性和特异性分别为 93.2% 和 78.8%^[7]。

因此, 上述研究表明, 尿 L-FABP 与 AKI 的诊断有重要意义。

3.3 白介素 -18 (Interleukin-18, IL-18)

IL-18 是一种炎症细胞在近曲小管诱导和裂解的促炎细胞因子, 可以在尿液中被检测到。在急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 网络试验中, 尿 IL-18 能预测 ARDS 患者在 ICU 24 小时、48 小时内的 AKI 发展及死亡率^[8]。同时, IL-18 也被认为是预测 1 期 AKI 患者在心脏手术后 3 天内的 AKI 进展或死亡的最有价值的尿生物标志物。因此, 其是一个值得被关注的生物标志物。同时值得注意的是, IL-18 有希望成为治疗 AKI 的靶点, 因为 IL-18 的浓度升高与肾脏损伤是一个相互促进的病理过程, 肾脏的损伤导致其表达增加, 同时作为损伤过程中的重要炎症因子, 其浓度的升高相应发挥着加重肾脏损伤的作用。但由于相关研究的匮乏, 其靶向治疗的有效性仍有待更多的抗 IL-18 治疗试验作进一步验证。

4 细胞周期阻滞生物标志物

胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (Insulin like growth factor binding protein7, IGFBP7) 和金属蛋白酶组织抑制剂 2 (Tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2)。

细胞周期阻滞生物标志物主要有胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (IGFBP7) 和金属蛋白酶组织抑制剂 2 (TIMP-2)。IGFBP-5 是一种管内分泌受体蛋白, 表达于远端小管上皮细胞, 具有低浓度亲和力相互作用结合的特点, 通过接受胰岛素样生长因子 1 受体蛋白抑制的细胞信号因子进行抑制传导; TIMP-2 是一种主要具有活性金属受体蛋白酶活性的小管内源性受体抑制激动剂, 由近端小管上皮细胞表达及分泌^[9]。细胞周期阻滞在本质上来说就是一种维持细胞生长和发育的机制, 当一个细胞受到严重的伤害或者是处于有害的环境中时, 其就可以通过阻止其他细胞进入新的细胞周期, 因为继续地增殖可能涉及到损坏的 DNA, 甚至其他因素。在缺血或感染性 AKI 的情况下, 肾小管上皮细胞会发生 G1 期细胞周期阻滞, 而 TIMP-2 和 IGFBP-7 均可诱导 G1 期细胞周期阻滞, 并在 AKI 患者的肾小管上皮细胞中呈现高水平表达, 这提示细胞生长受到抑制, 因此 G1 期细胞周期阻滞是 AKI 的重要病理生理特点。

在一项对生物标志物评价鉴别的研究中, 收集了 522 名危重症成年人队列研究的 340 个潜在的生物标志物, 尿 TIMP-2 和 IGFBP-7 被认为是 AKI 预测体系中最有效的标志物。与其他血浆 NGAL、胱抑素 C、尿 NGAL、KIM-1、IL-18、L-FABP 等其他人体的生物标志物相比, 尿 TIMP-2 和 IGFBP-7 的 AUC 分别为 0.75 和 0.77。在预测 AKI 2 期和 3 期方面, 危重症患者的随访验证研究显示尿 TIMP-2 和 IGFBP-7 的 AUC 分别为 0.82 和 0.79^[10]。这些研究都提示

(下转第 40 页)

缩,促使内分泌系统保持良好状态,不仅可以使糖代谢得到改善,而且也可以产生降血糖的功能。张琼等认为,应用绞股蓝总苷能够使2型糖尿病小鼠糖脂代谢水平得到有效改善。赵涛等的结论显示,该药物能够使2型糖尿病所产生的胰岛素抵抗症状得到有效改善。赵璐等所得出的结论为,通过采用绞股蓝皂苷XLIX进行治疗,能够促使血脂与血糖水平显著下降,肾小球功能也得到了极大程度地改善,基于过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR- α),对肾小球组织与VCAM-1的表达进行下调。诸夔姝等人的研究结果表明GPS能降低糖尿病大鼠血糖,改善胰岛素敏感性,其机制可能是通过调控NF- κ B信号通路,抑制炎症反应,进而调控胰岛素信号通路关键蛋白的表达。

4.4 抗氧化、抗衰老

通过对绞股蓝提取液进行研究后发现,可以产生抗自然老化、延迟衰老的功效。于文会等人认为,该药物能够使羟自由基所具有的抑制能力得到显著提升,自然衰老小鼠超氧化物歧化酶(SOD)活性也得到了提升,除此之外,促使自然老化问题得到了有效改善。王彩霞研究发现,绞股蓝提取液可以升高小鼠的谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶的活性,降低H₂O₂含量,从而对皮肤光老化具有保护作用。

4.5 其他

除此之外,该药物还具有许多其他功效,例如对神经系统进行调节以及保肝护肝等。卢汝梅等研究绞股蓝提取物不同极性部位的抗阿尔茨海默病活性,发现醋酸乙酯部位、石油醚部位和正丁醇部位均具有抗阿尔茨海默病的活性。郑新玲等采用绞股蓝对通过电休克法造成脑损伤的大鼠进行干预,结果发现绞股蓝在改善模型大鼠记忆力方面有显著的作用。南瑛等人实验证明绞股蓝皂苷可通过激活Nrf2/NF- κ B信号通路有效地保护小鼠急性酒精性肝损伤。

绞股蓝具有非常丰富的药理活性,是非常常见的一种中药,还是一种药食同源类植物,应用广泛。研究其品种及分布,对其成分很有必要,其成分的研究有直接影响着其药理活性的研究,环环相扣,层层深入,对于绞股蓝的研究还要进一步的探索。

参考文献

- [1] 沈子琳.绞股蓝的化学成分和药理作用及应用研究新进展[J].人参研究,2020,32(5):59-64.
- [2] 南京中医药大学.中药大辞典:上册[M].2版.上海:上海科学技术出版社,2006.
- [3] 刘世彪,胡正海.绞股蓝生物学的研究进展[J].中草药,2005,36(1):144-146.

(上接第34页)

了联合应用IGFBP-7和TIMP-2具有一定的诊断功能,这也促使FDA批准了首个用于测量IGFBP-7和TIMP-2联合应用的医疗点设备,用以预测12小时内1期AKI的进展。

5 结论

尽管目前AKI在生物标志物的发展上落后于其他领域,但现在世界各地仍有多种临床研究和测试在逐步推进。联合应用IGFBP-7和TIMP-2已获得了FDA的批准,用于临床风险评估和肾毒性。此外,关于评估AKI的发病原因,预测结果等新问题正在被提出,新的生物标志物正在被逐步研发。随着人类蛋白质组学、代谢组学等科学技术的进步与发展,相信更多的新型体征和标志物会被发现,对于早期诊断AKI和预测预后将会有更大意义。

参考文献

- [1] Herget-rosenthal S, Marggra F, Hüsing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C[J]. Kidney Int, 2004,66(3):1115-1122.
- [2] Ahlström A, Tallgren M, Peltonen S, et al. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure[J]. Clin Nephrol, 2004,62(5):344-350.
- [3] Shukla A N, Juneja M, Patel H, et al. Diagnostic accuracy of serum cystatin C for early recognition of contrast induced nephropathy in Western Indians undergoing cardiac catheterization[J]. Indian Heart

J,2017,69(3):311-315.

- [4] Cai L, Rubin J, Han W. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL [J]. Clin J Am Soc Nephrol,2010,5(12): 2229-2235.
- [5] Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery[J].Lancet,2005,365(9466):1231-1238.
- [6] Negrin L L, Hahn R, Heinz T, et al. Diagnostic Utility of Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Polytraumatized Patients Suffering Acute Kidney Injury: A Prospective Study[J]. Biomed Res Int,2018:2687584.
- [7] Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Doi K, et al. Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis,2013,61(3):430-439.
- [8] Parikh C R, 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]. J Am Soc Nephrol,2005, 16(10):3046-3052.
- [9] Kashani K, Cheungpasitporn W, RONCO C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption[J]. Clin Chem Lab Med,2017,55(8):1074-1089.
- [10] Hoste E A, Mccullough P A, KASHANI K, et al. Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers [J]. Nephrol Dial Transplant,2014,29(11):2054-2061.