

Research Progress on the Prediction of CRRT Termination in Critically Ill Patients with Renal Injury by Plasma NGAL

Aoran Du¹ Haixia Yu^{2*}

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

2. People's Hospital, Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

Abstract

Acute kidney injury (Acute kidney injury, AKI) kills up to 71% to 84%. Continuous renal replacement therapy (continuous renal replacement therapy, CRRT) can effectively remove the pathogenic factors and residual metabolites in such patients, which has become the main means of treatment. However, there is no termination standard for CRRT, and actively seeking laboratory indicators to guide the timely termination of CRRT can significantly reduce the cost burden of patients, reduce catheter-related bloodstream infection, and reduce the risk of bleeding in patients during CRRT.

Keywords

acute kidney injury; continuous renal replacement therapy; neutrophil gelatinase-associated lipocalin

血浆 NGAL 对危重症后肾损伤患者 CRRT 终止预测的研究进展

杜傲然¹ 于海霞^{2*}

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

2. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

摘要

急性肾损伤 (Acute kidney injury, AKI) 致死率高达71%~84%。连续肾脏替代疗法 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 能够有效清除该类患者体内致病因子以及残余代谢物, 已成为其主要救治手段。然而目前CRRT尚无终止标准, 积极寻找实验室指标指导CRRT及时终止, 可显著减轻患者费用负担、降低导管相关血流感染, 又可以降低患者CRRT过程中出血风险。

关键词

急性肾损伤; 连续肾脏替代疗法; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白

1 引言

血浆内中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) 含量升高是早期预测急性胰腺炎患者病情严重程度及预后的重要指标, 同时 NGAL 也是在各种临床状态中可以早期预测 AKI 发生发展的因子, 有望指导 CRRT 终止。论文就 NGAL 及其在危重 AKI 中的价值、对于成为指导 CRRT 终止指标的可能性等

方面展开了相关综述。

2 NGAL 的生理特性

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), 也称作脂联素 (lipocalin 2) 或者 24p3, 是脂联素蛋白家族的成员之一, 其自身是一个大约 25kDa 的分泌型蛋白, 通常以单体、二聚体和与其他蛋白质复合的形式存在。NGAL 参与铁稳态的调节, 可以与铁离子形成复合物, 运送和释放铁离子, 通过与受体 Megalin (gp330) 的相互作用在近端小管内重吸收过滤的铁^[1]。另外, NGAL 具有一定的抗菌防御作用, 可以与外毒素金黄色葡萄球菌毒素肌酸形成复合物, 从而减弱其毒力, 减轻组织损伤并增加免疫应答, 有研究表明, NGAL 基因敲除小鼠对细菌感染更为敏感, 并伴有贫血等表现^[2]。除此之外, NGAL 具有细胞保护作用, 在缺氧和组织损伤时

【作者简介】杜傲然 (1996-), 女, 中国辽宁沈阳人, 在读硕士, 住院医师, 从事重症监护室急性aki行crtt下机时机研究。

【通讯作者】于海霞 (1974-), 女, 中国内蒙古赤峰人, 硕士, 主任医师, 从事危重症患者预后预测研究。

显著上调表达,可以抑制凋亡并促进细胞存活,并与炎症反应、肿瘤发生发展也关系密切,尤其是在乳腺和卵巢疾病中,NGAL表达增加,可能促进肿瘤的发生发展和转移,并且其表达调控表达可能与NF- κ B、IL-17、TLR等多种信号通路有关。NGAL除了在中性粒细胞中表达外,其他如肾脏、肝脏、肺脏等多种组织都有NGAL的表达,并可以在应激或组织损伤后快速释放,这一特征在肾脏疾病中尤为显著。多项研究已证实,在急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI)早期,血清和尿液中的NGAL水平会显著升高,可以作为早期诊断和预测肾脏功能的敏感生物标志物^[1],近年来NGAL在肾脏疾病的诊断和预后价值受到了广泛的关注,其临床应用的价值也逐渐被发掘。

3 NGAL在危重症急性肾损伤的诊断和预测中的价值

NGAL是近年来在肾损伤研究中被广泛关注的生物标志物,因为其在多种肾损伤模型中表达增加,特别是在危重症患者中的急性肾损伤(AKI)。并且,相比于肌酐,NGAL在某些情况下可以在肌酐上升前数小时或一天检测到,可以有更多的时间进行干预以减少AKI的进展。多项研究表明,NGAL在急性肾损伤的早期诊断中具有较高的灵敏度和特异性,血清和尿NGAL水平即会显著升高^[4]。但值得注意的是,其他一些非肾脏的炎症情况(如心血管炎症等)也可能导致NGAL水平升高。在一些研究中,NGAL水平与肾功能恢复的可能性有关,并且,NGAL也在其他临床场景中被研究,如心脏手术后的急性肾损伤、肾移植术后中也常常作为检测指标之一^[5]。总之,动态监测NGAL的变化趋势,可以评估患者对治疗的反应,指导临床治疗方案,将NGAL与肌酐相结合,可以提高肾损伤的诊断效能,两者联合检测可以增加对危重症患者急性肾损伤的诊断以及治疗的敏感性,提供独特的临床诊断和判断信息。并且由于NGAL水平与AKI的严重程度呈正相关,因此可以很好地帮助评估患者的危险度和预后。

4 NGAL在危重症急性肾损伤恢复指标中的价值

NGAL除了在AKI的早期诊断中具有价值,在评价危重症急性肾损伤后的恢复状况和预后方面也有重要的预测价值。Liu等研究指出,AKI后持续升高的NGAL水平可能与肾功能恢复不良有关,而NGAL的下降可能与良好的肾功能恢复有关。因此,将NGAL与其他标志物(如肌酐、尿酸、尿白蛋白等)一同监测可以帮助识别哪些患者更可能完全恢复其肾功能^[6],可以为评估患者的AKI恢复提供更全面的信息。而当肾脏损伤后,随着肾小管的修复和再生,NGAL水平逐渐降低,可以很好地反映肾脏恢复情况。并且,NGAL下降的速度和幅度与肾功能的恢复程度呈正相关,NGAL下降越快和越多,表示肾脏恢复越好。而持续高水

平的NGAL提示肾脏再生延迟,也预示着不良的远期预后,所以,监测NGAL的动态变化有助于判断患者是否仍需要肾脏替代治疗。目前,不同的测定方法和不同的参考值可能均会影响对NGAL的解释^[7],这意味着在不同的实验室或使用不同的检测方法时,可能需要考虑不同的标准。尽管NGAL在AKI恢复指标中显示出潜在的价值,但其在实际的临床应用中仍需要进一步的研究和标准化,在评估AKI的恢复时,应该结合多种临床和实验室指标,而不是仅依赖于单一的生物标志物。

5 NGAL对于成为指导CRRT终止指标的可行性

连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)是一种用于治疗急性肾功能衰竭的关键性肾脏支持治疗方式,适用于血流动力学不稳定的危重症肾功能衰竭患者,可分为连续静脉-静脉血液过滤(Continuous Venovenous Hemofiltration, CVVH)、连续静脉-静脉血液透析(Continuous Venovenous Hemodialysis, CVVHD)等。作为一种连续性的肾脏替代治疗,通常需要维持24小时持续进行,但CRRT的费用高,操作复杂,并且需要专业人员密切监测,所以,确定何时终止CRRT是一个重要的临床决策。通常来讲终止CRRT基于多种因素,包括尿量、电解质平衡、酸碱平衡、体液状态和其他相关参数。由于NGAL作为肾损伤的敏感生物标志物,可以在肾损伤早期快速上升,在CRRT治疗期间,随着肾功能的恢复,NGAL水平逐步降低,可以动态监测患者肾脏的恢复状况,当NGAL水平降至正常值或基线水平可以提示肾功能已好转^[8],这时可以考虑终止CRRT治疗。但需要注意的是,NGAL的绝对值可能不如其动态变化更具有说服力。例如,持续下降的NGAL可能暗示肾功能的恢复,这可能也支持CRRT的终止。然而,单独依赖NGAL作为终止CRRT的指标可能并不够准确,NGAL指导终止CRRT还需要进一步的临床研究验证其可行性和安全性,并需要建立统一的关闭值,并且应当将其他的临床和生物化学参数一同纳入考虑。总的来说,NGAL水平的变化可以较为敏感地反映肾小管的损伤及恢复情况,并且在评估AKI和其恢复中显示出潜在的价值,因此有望成为指导CRRT终止的潜在指标。

6 NGAL值在AKI诊断以及终止CRRT的局限

尽管NGAL被提议作为一个早期诊断AKI的工具,但它在这方面的应用仍存在一些局限性。如之前所述,NGAL的升高并不特异于肾损伤,并且NGAL的诊断价值也可能因患者的特定人群或疾病状态而异,除AKI外,某些类型的肾脏疾病以及其他非肾性的炎症状态等情况也可使NGAL升高,导致假阳性结果。而NGAL升高也仅能提示发生了肾小管损伤,但不能鉴别AKI的具体病因,其与AKI的严重程度相关,但无法判断AKI会进展到何种阶段。并且,

NGAL 的敏感性好但特异性一般, 在评估 AKI 和其恢复中显示出潜在的价值, 不同的测定方法可能会得到不同的 NGAL 水平^[9], 而目前尚未建立统一的判定标准, 这增加了解释结果的复杂性。NGAL 仍然有一些局限性, 这意味着它不能完全替代目前的标准诊断方法, 在实际的临床应用中, 最好结合其他临床信息和检测结果来解释 NGAL 的水平, 如将肌酐与 NGAL 两者结合使用评估效果会更好。另外, NGAL 的测定成本高于常规的肾功能指标, 这可能限制了它在环境中的应用。总的来说, 对于 NGAL 未来的研究以及其与肌酐之间的关系仍然是一个研究焦点, 并且可能会为我们提供 NGAL 在 AKI 这一环境中更多的使用指导。

7 NGAL 作为 CRRT 终止指标标志物的未来展望

对于 CRRT 的应用, 确定何时终止治疗对于最佳的患者管理至关重要, 而随着对 AKI 生物标志物研究的深入, NGAL 作为早期 AKI 检测的指标受到了广泛关注。然而, 明确 NGAL 作为 CRRT 终止的指标, 仍需要进一步的前瞻性、大样本临床研究, 优化和统一 NGAL 的检测方法, 建立适用于各地区人群的正常参考区间, 开展多中心合作研究, 充分验证 NGAL 终止 CRRT 的安全性, 制定标准化的实施方案。未来的研究应集中在确定 NGAL 的最佳切点、评估其在不同的患者群体中的表现以及将其与其他生物标志物结合使用, 这些研究可能会使 NGAL 测定的更广泛以及应用更加标准化, 开发出快速、精准以及经济的 NGAL 测定产品以及确定 NGAL 指导 CRRT 终止的最佳阈值和具体程序。总而言之, NGAL 作为一种敏感的肾损伤标志物, 在评估 AKI 和其恢复中显示出潜在的价值, 而利用它指导 CRRT 的终止具有一定的临床应用前景和潜力, 但还需深入研究确定其适用范围和标准, 目前作为单一指导 CRRT 终止的指标尚不成熟, 仍需要更多的临床试验和研究来确定其在 CRRT 终止中的真正价值。虽然使用 NGAL 可能会带来额外的成本, 但如果它可以帮助提前终止 CRRT, 那么它的成本效益就可能是正面的, 避免了不必要的治疗时间和相关的风险, 从而节省资源并提高了患者的预后。

参考文献

- [1] Ostalska-Nowicka D, Mackowiak-Lewandowicz K, Perek B, Zaorska K, Zachwieja J, Nowicki M. Megalin - a facultative marker of obesity-related glomerulopathy in children. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019 Mar-Apr;33(2): 415-420.
- [2] Markó L, Park JK, Henke N, Rong S, Balogh A, Klamer S, Bartolomaeus H, Wilck N, Ruland J, Forslund SK, Luft FC, Dechend R, Müller DN. B-cell lymphoma/leukaemia 10 and angiotensin II-induced kidney injury. *Cardiovasc Res*. 2020 Apr 1;116(5): 1059-1070.
- [3] Karaveli A, Kavakli AS, Cakin O, Aykal G, Yildiz A, Ates M. Comparison of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels after robot-assisted laparoscopic and retroperitoneal radical prostatectomy: an observational study. *Braz J Anesthesiol*. 2022 Jan-Feb;72(1): 21-28.
- [4] Brazzelli M, Aucott L, Aceves-Martins M, Robertson C, Jacobsen E, Imamura M, Poobalan A, Manson P, Scotland G, Kaye C, Sawhney S, Boyers D. Biomarkers for assessing acute kidney injury for people who are being considered for admission to critical care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2022 Jan;26(7): 1-286.
- [5] Kielar M, Dumnicka P, Gala-Błądzińska A, Będkowska-Prokop A, Ignacac E, Maziarz B, Ceranowicz P, Kuśnierz-Cabala B. Urinary NGAL Measured after the First Year Post Kidney Transplantation Predicts Changes in Glomerular Filtration over One-Year Follow-Up. *J Clin Med*. 2020 Dec 25;10(1): 43.
- [6] Perrenoud L, Kruse NT, Andrews E, You Z, Chonchol M, Wu C, Ten Eyck P, Zepeda-Orozco D, Jalal D. Uric Acid Lowering and Biomarkers of Kidney Damage in CKD Stage 3: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Kidney Med*. 2020 Feb 26;2(2): 155-161.
- [7] Østergaard AM, Jørgensen AN, Bøvling S, Ekeløf NP, Mose FH, Bech JN. Effect of 0.9% NaCl compared to plasma-lyte on biomarkers of kidney injury, sodium excretion and tubular transport proteins in patients undergoing primary uncemented hip replacement - a randomized trial. *BMC Nephrol*. 2021 Mar 26;22(1): 111.
- [8] Rumpel J, Spray BJ, Chock VY, Kirkley MJ, Slagle CL, Frymoyer A, Cho SH, Gist KM, Blaszk R, Poindexter B, Courtney SE. Urine Biomarkers for the Assessment of Acute Kidney Injury in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy Receiving Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr*. 2022 Feb;(241):133-140.
- [9] iğit D, Taşkınlar H, Avlan D. Can serum Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin and Kidney Injury Molecule-1 help in decision making for surgery in antenatally dedected hydronephrosis. *J Pediatr Urol*. 2021 Feb;17(1): 71.