

急性肾损伤早期诊断生物标志物研究进展*

陈 姚¹ 李新宇^{2△}

(1 石河子大学医学院 新疆 石河子 832002 2 兰州军区乌鲁木齐总医院 ICU 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI)可发生于各临床科室其临床经过常见并严重,ICU 的重症患者 AKI 的发病率和死亡率更高。早期诊断对 AKI 的预后影响重大,能否找到临床实用的早期预测 AKI 的生物学标志物尽早采取干预措施是改善其预后的关键。本文就近年来研究的几种具有潜力的生物标志物作一综述。

关键词 急性肾损伤;早期诊断;生物标志物

中图分类号 R692 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)04-760-02

Early Biomarkers for the Diagnosis of Acute Kidney Injury*

CHEN Yao¹, LI Xin-yu^{2△}

(1 The Medical college of Shi He-zi University, Xinjiang Shi He-zi, 832002, China

2 The ICU of Urumqi General Hospital, Lanzhou Command, PLA, Xinjiang, Urumqi, 832000, China)

ABSTRACT: Acute kidney injury (AKI) is a common and serious procedure that occurs in a wide variety of clinical division. AKI has higher morbidity and mortality in intensive care unit. Its early diagnosis and intervention has a world of effect on its prognosis. Thus it is a key point that we can find out biomarkers to predict AKI and adopt therapeutic measure as early as possible to ameliorate its prognosis. The study of some potential biological markers in recent yeas is reviewed in this article.

Key words: Acute kidney injury; Early diagnosis; Biomarker

Chinese Library Classification (CLC): R692 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2012)04-760-02

AKI 是对急性肾功能衰竭(acute kidney failure, ARF)这一概念的替代和扩展,它概括了从肾功能微小改变到最终肾功能衰竭整个过程,可准确反映疾病的基本性质,并对早期诊断和治疗具有积极意义。AKI 是危重症患者常见的临床问题且相关死亡率很高。传统血清和尿液中的检测指标(如肌酐、尿素氮等)对于早期 AKI 的诊断不敏感且缺乏特异性^[1]。因此我们急需寻找一种稳定、可靠,具有早期诊断价值的生物标志物,对 AKI 进行早期诊断、分期、病因学分类及疗效预后判断。

1 血和尿液中的生物标志物

近年来提出的血和尿液中的生物标志物:血液中 AKI 标志物有蛋白胱抑素 -C(cystatin C, Cys C)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)和尿酸(uric acid)。尿中 AKI 的标志物被分为三类:从损伤的肾小管细胞释放出的酶类、低分子蛋白类和蛋白质类(特别是在肾脏产生并且与 AKI 发展相关的蛋白)。酶类包括:碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AP)、 γ -谷氨酰胺转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)、丙氨酸氨基转肽酶(alanine aminopeptidase)、谷胱甘肽转移动物(isoenzymes of glutathione, GST)的同工酶、N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl- β -D-glucosaminidase, NAG);低分子蛋白类包括 α_1 -微球蛋白(α_1 -microglobulin, α_1 -MG)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)视

黄醇结合(retinol-binding protein, RBP)、蛋白胱抑素 -C(cystatin C, Cys C);蛋白质类包括:富含半胱氨酸蛋白 61(cysteine-rich protein 61, Cyr61)、NGAL、肾损伤分子 -1(kidney injury molecule 1, KIM-1)、白介素 -18(interleukin 18, IL-18)和肾脏 3 型钠氢交换蛋白(sodium/hydrogen exchanger isoform 3, NHE3)。由于这些标志物表达水平并不同,使用多种血清和尿液标志物可能有助于区分损伤类型,明确损伤时间及损伤的严重程度,制定治疗方案、评估疗效及预后。

2 近年来最常研究的一些生物标志物

2.1 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白

NGAL 是 lipocalin 超家族中的一员。人型 NGAL 是一种 25kDa 的蛋白质,以共价键与人类中性粒细胞的明胶酶相连^[2]。人类许多种组织(如肾脏、肺)均呈低表达状态,当上皮细胞受到刺激(如缺血、肾毒素等)时会显著高表达^[3]。肾缺血后,NGAL 能使被损伤的小管诱导重新上皮化,而且在肾单位再生过程中,作为铁离子转运蛋白在细胞成熟过程起关键作用,因此在肾脏的再生中起重要作用。NGAL 是一种小型多肽,能够从肾小球自由滤过因此能直接从尿液和血液中检测出来。Dinna N. Cruz 等^[4]用 ELISA 法测定 ICU133 例成人 AKI 患者血浆 NGAL 水平,以评价其在 AKI 早期诊断中的意义。结果表明血浆 NGAL 是 ICU 中成人 AKI 具有特异性的生物标志物。血浆

* 基金项目:兰州军区科研基金项目(XLH2009027)

作者简介:陈姚(1984-)女,硕士研究生,主要研究方向:重症医学, Tel:15099187840 E-mail:Chenyaoguocheng@163.com

△通讯作者:李新宇,男,硕士研究生导师,主任医师,主要研究方向:重症医学, Tel:13899803966 Email: lxy_icu@163.com

(收稿日期:2010-07-23 接受日期:2010-08-20)

NGAL 使 AKI 的诊断较公认的临床诊断标准提前了 48 小时 (ROC 0.78, 95 % CI 0.65-0.90), 进一步分析显示, 血浆 NGAL 浓度峰值和 AKI 的严重程度成正比 ($R=0.554$, $P<0.001$)。同时, 血浆 NGAL 水平还有助于早期识别高危患者, 指导临床医生在患者发生肾脏不可逆损害前采取有效干预措施。大量实验研究表明, NGAL 是 AKI 早期新型、敏感的生物标志物。但目前临床还缺少较为成熟的检测手段。因此, NGAL 能否取代肌酐成为公认的 AKI 诊断指标, 需要我们进一步探索。

2.2 胱抑素 C

Cys C 是半胱氨酸蛋白酶抑制物超家族中的一员。Cys C 基因广泛存在于各种体液并在多种组织中表达。血 Cys C 可在肾小球中自由滤过, 在近曲小管中被分解, 并最终排出体外。肾功能下降时血 Cys C 浓度升高, 其检测方法已趋成熟。因此 Cys C 可作为评价肾小球滤过率的内源性指标。有研究^[5]通过比较测定 ICU AKI 患者和 ICU 非 AKI 患者的 Cys C、尿素、肌酐、尿酸和 β -2 微球蛋白水平, 以评价 Cys C 的诊断价值。结果表明 ICU 中 AKI 组患者血清 Cys C 水平较 ICU 中非 AKI 组患者升高 ($P<0.05$), 且 Cys C 与尿素、肌酐、尿酸和 β -2 微球蛋白水平成正相关 ($r=0.516$, $P<0.01$; $r=0.552$, $P<0.01$; $r=0.569$, $P<0.01$; $r=0.360$, $P<0.05$)。ROC 曲线分析证实 Cys C 在 AKI 的诊断中敏感性和特异性在这几项指标中最好 (ROC 0.932, 95 % CI 0.860-1.004)。因此, Cys C 可作为 ICU 发生 AKI 的诊断指标之一。

2.3 白细胞介素 -18

IL-18 属于白介素家族, 以前体形式表达于单核 - 巨噬细胞、未成熟树突状细胞、T 细胞、B 细胞等表面^[6], 它的活化继发于细胞凋亡蛋白酶 -1 (Caspase-1) 和其他酶的作用。IL-18 是一种促炎因子, 也是诱导动物模型局部缺血性急性肾损伤的一种很强的介质。发生 AKI 后 IL-18 在近端小管诱导合成, 在尿液中可被检测^[7]。Melnikov 等亦在缺血性急性肾衰竭小鼠模型中证实了 IL-18 的上述作用^[8]。在一项交叉断面研究中^[9], 已确诊的 AKI 患者尿中 IL-18 水平明显高于泌尿道感染的患者、肾前性氮质血症或者慢性肾病患者。用 IL-18 诊断已确诊的急性小管坏死引起的 AKI 患者, ROC 曲线下面积为 0.95。IL-18 的 ROC 曲线下面积能很好的预测肾移植后、儿科心脏手术病人和急性炎症反应综合征 (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) 病人 AKI 的发生, 这与前期实验相一致, 对急性呼吸衰竭发生 AKI 也显示了很好的预测作用^[10-12], 然而对于儿童危重病预测价值有限^[13]。鉴于以上的研究结果, 及时准确地检测 AKI 病人尿 IL-18 浓度有助于及早诊断, 采取有效的干预措施, 检测尿 IL-18 水平很可能成为鉴别诊断 AKI 病因的有效手段。又因为尿 IL-18 的检测具有可靠、价廉及易操作等特点, 其临床推广极具潜力。

2.4 肾损伤分子 1

KIM-1 是一种跨膜糖蛋白, 在正常肾组织中几乎不表达, 但发生缺血或中毒性肾损伤时, 近端肾小管上皮细胞高表达。近年来研究者越来越多的关注 KIM-1 在肾损伤时的临床应用。研究发现^[14, 15], KIM-1 在缺血及肾毒性物质引起的 AKI 早期肾组织明显高表达, 且早期尿中标本即可检出, 并与损伤严重程度相关。Vaidya VS 等^[16]对 6 名急性肾小管坏死患者进行

组织活检, 用免疫组化法检测肾组织 KIM-1 表达, 发现所有患者肾组织中 KIM-1 呈高表达, 他们又收集了 32 名有急性或慢性肾病病人的尿标本和 8 名普通人的尿标本进行定量检测, 发现在急性肾小管坏死的病人尿液中可检测到 KIM-1, 进一步证实了尿 KIM-1 可作为早期诊断近端肾小管损伤的标志物, 便于疾病的早期诊断和鉴别诊断, 且尿液标本中 KIM-1 浓度与疾病严重程度有关。由于 KIM-1 不受尿液理化性质改变的影响, 可在尿中长时间保持稳定, 避免了测定尿液其他指标时所造成的干扰, 因此成为 AKI 早期诊断生物标志物之一。然而, KIM-1 能否作为 AKI 早期诊断的独立指标, 目前仍需大量临床研究证实。

2.5 肾脏 3 型钠氢交换蛋白

NHE3 是调节体内 pH 值和细胞体积的重要钠离子转运器, 主要分布于近段小管顶膜和髓攀升支粗段的细中, NHE3 的主要功能是重吸收大量滤过的钠离子。健康人尿液中检测不到 NHE3, 而肾前性氮质血症、急性肾小管坏死及肾后性急性肾功能衰竭患者尿液和血液中都检测到, 且急性肾小管坏死患者尿液中 NHE3 水平明显高于肾前性氮质血症患者, 二者检测范围互不相重, 其他原因导致的实质性肾损伤均未能检测到 (如移植排斥、原发性肾小球肾炎及间质性和血管炎性肾炎所致的急性肾小管坏死)。Cheyron D 等的研究还提示, 尿 NHE3 水平同 ICU 时有感染性休克和早期正常后来发展成 AKI 的两类患者的肾功能有相关性。随着患者肾功能的恢复, 尿中的 NHE3 也逐渐降低直至消失^[17]。因此, NHE3 可能可以区分肾前性氮质血症和急性肾小管坏死及除急性肾小管坏死以外其他原因的所致的 AKI, 但发生 AKI 何时可检测出 NHE3 尚不清楚。另外, NHE3 会受到一些药物如多巴胺、甲状腺激素等的影响, 因而影响了 AKI 诊断的准确性。因此, 还需进一步研究证实 NHE3 的临床作用。

3 小结

一个理想的生物标志物应具备以下特点: 特异性和敏感性良好, 检测手段方便, 易于标准化, 重复性好, 临床易于获取, 对患者创伤小, 有助于病因学分类等。近年来, 对 AKI 的诊断和治疗尽管取得了一定的进展, 由于导致 AKI 的病因不同、肾脏损伤的部位不同、损伤的严重程度也不尽相同, 因此很难用一种生物标志物来区分。且所有这些标记物尚属于评估阶段, 距离临床应用仍有一段距离, 尚需大量临床研究证实。

参考文献 (References)

- [1] Barbara Lisowska-Myjak. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury [J]. Blood Purif 2010, 29 (4): 357-365
- [2] Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury [J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14 (10): 2534-2543
- [3] Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse [J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1482(1-2): 272-283
- [4] Dinna N. Cruz, Massimo de Cal, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population [J]. Intensive Care Med, 2010, 36(3): 444-451

(下转第 738 页)

- [18] Chen Z, O'Shea JJ. Regulation of IL-17 production in human lymphocytes[J]. Cytokine, 2008, 41(2):71-78
- [19] Ghilardi N, Ouyang W. Targeting the development and effector functions of TH17 cells[J]. Semin Immunol, 2007, 19(6):383-393
- [20] Sato K. Th17 cells and rheumatoid arthritis-from the standpoint of osteoclast differentiation[J]. Allergol Int, 2008, 57(2):109-114
- [21] Kohno M, Tsutsumi A, Matsui H, et al. Interleukin-17 gene expression in patients with rheumatoid arthritis[J]. Mod Rheumatol. 2008, 18(1):15-22
- [22] 姚琦, 袁丁. IL-17 在类风湿关节炎中的研究进展 [J]. 江苏医药, 2007, 33(1): 68-69
Yao Qi, Yuan Ding. Progress of the studies on the role of interleukin-17 in rheumatoid arthritis [J]. Jiangsu Medical Journal, 2007, 33(1): 68-69
- [23] Agarwal S, Misra R, Aggarwal A. Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases[J]. J Rheumatol, 2008, 35(3):515-519
- [24] Lubberts E, van den Bersselaar L, Oppers-Walgreen B, et al. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance[J]. J Immunol, 2003, 170(5): 2655-2662
- [25] Shebanie AF, Khayrullina T, Safadi FF, et al. Prostaglandin E2 exacerbates collagen-induced arthritis in mice through the inflammatory interleukin-23/interleukin-17 axis [J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(8): 2608-2619
- [26] Yago T, Nanke Y, Kawamoto M, et al. IL-23 induces human osteoclastogenesis via IL-17 in vitro, and anti-IL-23 antibody attenuates collagen-induced arthritis in rats [J]. Arthritis Res Ther, 2007, 9(5): R96
- [27] Dinarello CA. Interleukin -18 and the pathogenesis of inflammatory diseases[J]. Semin Nephrol, 2007, 27(1):98-114
- [28] Lotito AP, Silva CA, Mello SB. Interleukin -18 in chronic joint diseases[J]. Autoimmun Rev, 2007, 6(4):253-256
- [29] Leach ST, Messina I, Lemberg DA, et al. Local and systemic interleukin-18 and interleukin-18-binding protein in children with inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14(1):68-74
- [30] Petrovic-Rackov L, Pejnovic N. Clinical significance of IL-18, IL-15, IL-12, and TNF-alpha measurement in rheumatoid arthritis [J]. Clin Rheumatol, 2006, 25(4): 448-452
- [31] Pay S, Erdem H, Pekel A, et al. Synovial proinflammatory cytokines and their correlation with matrix metalloproteinase-3 expression in Behcet's disease. Does interleukin-1beta play a major role in Behcet's synovitis?[J]. Rheumatol Int, 2006, 26(7):608-613
- [32] Kawashima M, Miossec P. Heterogeneity of response of rheumatoid synovium cell subsets to interleukin-18 in relation to differential interleukin-18 receptor expression [J]. Arthritis Rheum, 2003, 48(3): 631-637
- [33] Cornish J, Gillespie MT, Callon KE, et al. Interleukin-18 is a novel mitogen of osteogenic and chondrogenic cells [J]. Endocrinology, 2003, 144(4):1194-1201
- [34] Dai SM, Shan ZZ, Nishioka K, et al. Implication of interleukin-18 in production of matrix metalloproteinases in articular chondrocytes in arthritis: direct effect on chondrocytes may not be pivotal [J]. Ann Rheum Dis, 2005, 64(5):735-742

(上接第 761 页)

- [5] 钟白云, 王堃, 廖经忠, 石海鹏. 血清胱抑素 -C 与危重病人急性肾损伤[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(11):1705-1709
Zhong Baiyun, Wan Kun, Liao Jingzhong, et al. Serum cystatin-C and the critical patients with acute kidney injury [J]. China Journal of Modern Medicine, 2009, 19(11): 1705-1709
- [6] 齐法莲, 徐军, 杜秀敏. 白细胞介素 -18 与临床疾病关系的研究[J]. 放射免疫学杂志, 2005, 18(5): 378-380
Qi Falian, Xu Jun, Du Xiumin. The relationships of IL-18 and clinical disease[J]. Radioimmunology, 2005, 18(5): 378-380
- [7] E. Moore, R. Bellomo. Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical research to clinical practice [J]. Minerva Anestesiologica, 2010, 76(6): 425-440
- [8] Melnikov VY, Ecker T, Fantuzzi G, et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure [J]. Clin Invest, 2001, 107(9): 1455-1462
- [9] Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis [J]. Am J Kidney Dis, 2004, 43(3): 405-414
- [10] 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
- [11] Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, et al. Urine IL-18 is a 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
- [12] Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al. Urine IL-18 is an early predictive biomarker for acute kidney injury after cardiac surgery[J]. Kidney Int, 2006, 70(1): 199-203
- [13] Washburn KK, Zappitelli M, Alikhan AA, et al. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children [J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(2): 566-572
- [14] Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury [J]. Kidney Int, 2002, 62(1): 237-244
- [15] Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury[J]. J Biol Chem, 1998, 273(7): 4135-4142
- [16] Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290: 517-529
- [17] du Cheyron D, Daubin C, Poggioli J, et al. Urinary measurement of Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 (NHE3) protein as new marker of tubule injury in critically ill patients with ARF [J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(3): 497-506