



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.004

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.004>

· 综述与讲座 ·

脓毒症急性肾损伤的新型生物学标志物

胡天佑 王洪亮

【摘要】 脓毒症是每个 ICU 医护人员都会面临的难题,而其并发的急性肾损伤更是一个棘手的挑战,至今在其早期诊断上仍存在许多不足,如何早期发现并加以干预成为了学术界研究的热点问题。随着近几年来对脓毒症所致急性肾损伤早期研究的深入,几种脓毒症急性肾损伤的标志物逐渐走入了人们的视野中。本文结合近些年来学术界的新进展对这几种新型标志物进行总结。

【关键词】 脓毒症急性肾损伤; 生物学标志物; 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白; 肾损伤因子 1

[中图分类号] R631

[文献标识码] A

脓毒症是宿主对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能障碍综合征,其病情发展迅速,发病率及死亡率均居高不下^[1]。若病情严重或治疗不及时,极易发展为脓毒症休克,导致多器官功能衰竭。在脓毒症发生发展的过程中,肾脏是最常累及的器官之一,常并发脓毒症相关性急性肾损伤(SA-AKI)。据统计,SA-AKI约占临床急性肾损伤(AKI)的50%以上,且当脓毒症继发AKI后,患者的病死率高达70%,AKI是脓毒症最常见且最严重的并发症之一^[2]。我国一项全国性多中心研究结果显示,2013年全国约有290万人罹患AKI并住院接受治疗,总医药费用约为130亿美元,占我国总医疗费用的10%^[3],死亡率为12.4%。而脓毒症AKI的患者院内死亡率可达单纯AKI患者的6倍(约70%)。本文旨在总结各类新型生物标志物对SA-AKI的预测与诊断价值,为早期诊断SA-AKI提供新思路。

一、SA-AKI 诊断现状

根据2012年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)对AKI新的定义:当患者48小时内血清肌酐(SCr)水平升高 $>0.3\text{ mg/dl}$ ($26.5\text{ }\mu\text{mol/L}$),7天内SCr水平升高达基线值的1.5倍,或每小时尿量 $<0.5\text{ ml/kg}$,持续6~12小时即可诊断为AKI^[4]。目前临床诊断AKI的方式主要依赖尿量、SCr、血清尿素氮(BUN)、是否存在管型尿、高钠排泄指数和尿素排泄指数及低渗尿

等指标。其中,SCr与尿量是重要的诊断核心指标。然而,真正代表肾脏功能的肾小球滤过率(GFR)并不能仅用SCr水平来准确反映,因为肾小管的肌酐分泌与其他非肾因素如肌肉质量、肝功能和非肾性胃肠排出等也密切相关^[5]。目前通常认为SCr是肾脏损伤的晚期标志物^[6],但其在诊断AKI的发生时有一定的缺陷性,缺乏对结构性肾损伤的诊断准确性,并且对于结构性肾损伤的患者无法提供如病因、预后、治疗反应的相关信息^[7]。例如,在ICU中伴有脓毒症、低血压、尿沉渣检测发现有颗粒状管型尿的患者均存在结构性肾损伤,且预后不佳,需要密切关注,积极治疗。但SCr并没有类似的特征,且在非结构性肾脏损伤的疾病中,如正在接受利尿剂治疗的失代偿性充血性心力衰竭患者、开始服用肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂的糖尿病肾病患者和开始强化血压控制的长期高血压患者,均存在SCr水平升高的情况。在这些患者中,SCr水平的上升与不良预后无关^[8]。因此,为了早期确诊AKI的出现,寻找其他可用于AKI早期诊断的指标极其重要。

二、SA-AKI 新型标志物

对于SA-AKI的新型标志物,目前常见的有中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、肾损伤分子-1(KIM-1)、肝脏脂肪酸结合蛋白(L-FABP)、胱抑素C(Cys C)、金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2)和胰岛素样生长因子结合蛋白7(IGFBP 7)等。以下将针对其中部分在脓毒症AKI病理生理过程中起到重要作用的生物学标志物进行分析介绍。

1. NGAL: NGAL是一种近年来新兴的肾损伤生物

学标志物,其分子量为 25 kDa,是一种分泌型糖蛋白,最早由 Kjeldsen 等在研究中性粒细胞时首先发现。其在炎症、感染、中毒、缺血、AKI 和肿瘤转化等各种病理状态下产生,并在肾脏、肝脏和上皮细胞中表达。NGAL 以 25 kDa 的单体和 45 kDa 的同源二聚体存在,并以 135 kDa 的异源二聚体形式与明胶酶结合^[9]。在肾小管上皮细胞中,NGAL 主要生成形式是单体形式和一定程度上的异二聚体形式,而同源二聚体形式是中性粒细胞特有的形式^[10]。近年来有研究证实 NGAL 有参与机体免疫应答、脂质代谢、肾脏损伤的修复、细胞分化及凋亡、炎症反应、胚胎发育、氧化应激的作用^[11]。NGAL 主要在远端小管和集合管产生,在正常近曲小管上皮低表达。当近曲小管上皮细胞受损时,血清 NGAL (pNGAL) 及尿液 NGAL (uNGAL) 水平呈升高趋势。在缺血再灌注损伤、严重感染、手术创伤等因素引起的 AKI 中,pNGAL 与 uNGAL 表达水平均显著升高^[12]。因此,NGAL 成为近几年肾损伤标志物的研究重点。目前,已有多项大规模临床研究对 NGAL 作为 AKI 生物标志物的价值进行评估,均表明 NGAL 作为 AKI 早期诊断指标具有较高的诊断准确性。近年来也逐渐开始尝试通过 NGAL 判断连续性肾脏替代治疗(CRRT)的时机,并发现使用 uNGAL 对脓毒症 AKI 患者进行分类可行,可作为指导 CRRT 启动的指标^[13]。此外还有研究发现,NGAL 水平可能与患者预后相关。在 SA-AKI 患者中 pNGAL 水平明显升高,其水平随着脓毒症严重程度的增加而增加;另外,随访 28 天发现非存活组患者 pNGAL 水平远高于存活组;提示 pNGAL 对于早期诊断 AKI 和评价脓毒症患者的预后均有重要意义^[14]。但是 NGAL 也有弊端,如 pNGAL 的特异性还不够高;NGAL 在肾损伤之外的其他疾病中也有表达,如感染、炎症、肿瘤、高血压等疾病状态时,pNGAL 水平也会出现异常。Rampoldi 等^[15]观察到 pNGAL 水平在全身炎症反应综合征、严重脓毒症和感染性休克患者中升高,在 ICU 感染性休克患者中应谨慎使用其作为诊断 AKI 的标志物。pNGAL 在诊断 AKI 方面的准确性研究结果显示,pNGAL > 150 ng/ml 对疑似脓毒症 AKI 患者的敏感性为 96%,但特异性仅为 51%^[16]。与 pNGAL 相比,uNGAL 对预测 SA-AKI 更有用,因为在没有 AKI 的脓症患者中 uNGAL 水平不会升高。可见,uNGAL 更适合成为对 SA-AKI 患者诊断和监测的标志物。

目前 NGAL 是新型标志物中研究得较为成熟的一种,尽管如此,其在血清中和尿液中的表达与肾损伤的关系还需进一步探讨,目前其在临床中的实用性和可行度仍需通过进一步的实验探索。

2. TIMP-2 与 IGFBP7:TIMP-2 与 IGFBP7 是两种新

兴的 AKI 标志物,其对 AKI 的预测作用目前已得到学术界的广泛关注,但是其对患者的预后预测方面的作用仍知之甚少。

TIMP-2 与 IGFBP7 均为细胞周期阻滞生物标志物,现已被证明是 AKI 的良好预测因子,并被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于危重患者 AKI 的风险评估。其中 TIMP-2 是一种 21 kDa 的蛋白,属于金属蛋白酶组织抑制因子家族,是金属蛋白酶活性的内源性抑制因子。IGFBP7 是一种 29 kDa 的分泌性蛋白,通过胰岛素样生长因子(IGF)-1 受体结合并抑制信号传递^[17]。相关研究显示,在出现肾损伤的早期,损伤的肾小管上皮细胞在 G1 期进入了短暂的细胞周期停滞。在细胞的自身保护机制的作用下,为避免损伤导致的细胞死亡或衰老,在损伤修复前无法继续分裂。而作为细胞周期阻滞的标志物,IGFBP7 和 TIMP-2 会发出信号,表明肾小管上皮细胞已经受到损伤并且停止分裂^[18]。他们通常通过自分泌或旁分泌的形式,从受损部位传播,起到“警告”的作用,因为发生时间较早,从而有机会早期发现损伤,改善预后^[19]。在 AKI 不同发生机制的作用下,IGFBP7 在外科患者中的作用优于 TIMP-2,而 TIMP-2 在 SA-AKI 患者中诊断效果更好^[18]。目前已有研究显示二者乘积可以在 AKI 二期和三期出现的 12 小时内反映出患者肾脏的变化,且早于 SCr 水平^[20]。研究发现,发展为 AKI 二期和三期的患者,尿 [TIMP-2] × [IGFBP7] 浓度通常在当天就会升高,且可随病情变化出现特征性的上升和下降。

[TIMP-2] × [IGFBP7] 在 SA-AKI 中也有一定的预测价值。一项研究结果发现,将感染和脓毒症的一个强有力的标志物降钙素原(PCT)与 [TIMP-2] × [IGFBP7] (临界值分别为 0.5 和 0.3) 结果联合分析,可在 48 小时内对人群进行 AKI 发展的风险分层,二者联合阳性时 AKI 的发展风险增加了 26 倍,且双标记阳性也与 7 天内的死亡率显著相关^[18]。此后,又有多项研究分析证明 [TIMP-2] × [IGFBP7] 能准确预测 SA-AKI,但同时也发现二者乘积虽具有较高的敏感性,但阴性预测值较低^[21]。目前,二者在 AKI 早期诊断方面的作用已经被广泛、深刻的认识,但其仍有一定的缺陷,如无法区分短暂性和持续性 AKI,且只可预测患者 24 小时内病情变化,极易失去诊断时机,且在预测患者的预后方面并未发现相关的作用等。因此,在临床的使用时尚需辅助其他的检查结果,仅可作为一定的参考^[22]。

3. KIM-1:KIM-1 是一种新型肾损伤标志物,其在糖尿病肾病、慢性肾病的作用已被广泛了解,在 SA-AKI 中的作用也已逐渐被学术界关注。其已被证实有强大

的早期发现和预测病情发展的能力,但是在病情和损伤严重程度的检测方面仍存在一定的缺陷。

KIM-1 是肾近端小管上皮细胞的跨膜糖蛋白,其胞外区含有粘蛋白结构域和 Ig 样结构域。一般情况下,检测人员很难在健康肾脏中检测到 KIM-1。因为正常肾脏组织很少表达 KIM-1,但在缺血、缺氧、中毒、感染或某些肾小管间质和多囊肾病引起的 AKI 时 KIM-1 表达水平明显升高^[23]。此时去分化的近端小管细胞中 KIM-1 的表达水平显著上调,其被释放到小腔内,尿液中 KIM-1 水平大幅上升。同样,当肾脏近端小管受损时,血液中可以检测到 KIM-1。KIM-1 主要表达于分化的近端肾小管上皮细胞。近端肾小管上皮细胞在损伤后可以再生,尤其是 S3 外髓区,当损伤发生时,尿液和肾脏组织中 KIM-1 水平在短时间内明显升高,且与肾损害程度相关。由于 KIM-1 在动物实验和临床试验中均表现出很强的可行性,研究者们认为其可以作为一个潜在的早期生物标志物,且有研究证明其参与了肾脏的损伤和愈合过程,因此被认为是一个较为可靠的预测预后的因子^[24]。相比于血清 KIM-1 (SKIM-1),人们对尿 KIM-1 (UKIM-1) 的研究更加深入。FDA 和欧洲药品管理局将 UKIM-1 选定为药物性肾病的生物标志物^[25]。Zhang 等^[26]研究发现,SA-AKI 患者的血清和尿液中 KIM-1 水平均高于无 AKI 的脓毒症患者,且血清和尿液中的 KIM-1 均可在 72 小时内预测脓毒症 AKI。但由于 KIM-1 不仅反映了 AKI 的损伤情况,在修复和再生过程中也有所增加,因此无论是血清还是尿液中的 KIM-1 对 AKI 严重程度均无明显预测价值,对患者预后和严重程度的判断也具有一定的局限。

综上所述,临床中迫切需要特异性更高、实用性更强的标志物来完善 SA-AKI 的早期诊断,目前并未寻找到一种可以完全替代常规指标(如血清肌酐或尿量)的生物标志物。且相对于单独的生物标志物,在早期联合检测生物标志物是预测脓毒症患者 AKI 预后、判断严重程度、尽快掌握病情变化的灵敏度高、特异性好的检测策略,从而为临床早期制订治疗方案提供指导。随着科技的进步,更多更适于临床应用的 SA-AKI 诊断及预后标志物有望被开发并应用于临床,为 SA-AKI 早期诊断和早期治疗提供更有力的依据。

参 考 文 献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Chvojka J, Šýkora R, Karvunidis T, et al. New Developments in Septic Acute Kidney Injury [J]. Physiol Res, 2010, 9(6): 859-869.
- [3] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-c184.
- [4] Yang L, Xing G, Wang L, et al. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey [J]. Lancet, 2015, 386(10002): 1465-1471.
- [5] Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients [J]. Kidney Int, 1985, 28(5): 830-838.
- [6] Doi K, Yuen P, Eisner C, et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(6): 1217.
- [7] Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC, et al. Imperfect gold standards for kidney injury biomarker evaluation [J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(1): 13-21.
- [8] SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control [J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2103-2116.
- [9] Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase [J]. J Biol Chem, 1993, 268(14): 10425-10432.
- [10] Bao G, Clifton M, Hoette TM, et al. Iron traffics in circulation bound to a siderocalin (Ngal)-catechol complex [J]. Nat Chem Biol, 2010, 6(8): 602-609.
- [11] Yang J, Goetz D, Li JY, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin [J]. Mol Cell, 2002, 10(5): 1045-1056.
- [12] Singer E, Markó L, Paragas N, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications [J]. Acta Physiol (Oxf), 2013, 207(4): 663-672.
- [13] 夏艳梅, 石海鹏, 武卫东, 等. 尿 NGAL 对脓毒症急性肾损伤 CRRT 治疗时机的分析 [J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(7): 605-610.
- [14] Wang M, Zhang Q, Zhao X, et al. Diagnostic and prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 for sepsis in the Emergency Department: an observational study [J]. Crit Care, 2014, 18(6): 634.
- [15] Rampoldi B, Tessarolo S, Giubbilini P, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury in endovascular aneurysm repair or open aortic repair: a pilot study [J]. Biochem Med (Zagreb), 2018, 28(1): 010904.
- [16] Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. The diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of acute kidney injury in emergency department patients with suspected sepsis [J]. Ann Emerg Med, 2010, 56(1): 52-59.
- [17] Paragas N, Qiu A, Hollmen M, et al. NGAL-Siderocalin in kidney disease [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1823(9): 1451-1458.
- [18] 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, 17(1): R25.
- [19] Wajapeyee N, Serra RW, Zhu X, et al. Oncogenic BRAF induces senescence and apoptosis through pathways mediated by the secreted protein IGFBP7 [J]. Cell, 2008, 132(3): 363-374.
- [20] Godi I, De Rosa S, Martino F, et al. Urinary [TIMP-2] × [IGFBP7] and serum procalcitonin to predict and assess the risk for short-term outcomes in septic and non-septic critically ill patients [J]. Ann Intensive Care, 2020, 10(1): 46.
- [21] Honore PM, Nguyen HB, Gong M, et al. Urinary Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 for Risk Stratification of Acute Kidney Injury in Patients With Sepsis [J]. Crit Care Med, 2016, 44(10): 1851-1860.
- [22] Maizel J, Daubin D, Vong LV, et al. Urinary TIMP2 and IGFBP7 Identifies High Risk Patients of Short-Term Progression from Mild and Moderate to Severe Acute Kidney Injury during Septic Shock: A Prospective Cohort Study [J]. Dis Markers, 2019, 2019: 3471215.
- [23] Wu M, Chen W, Yu X, et al. Celastrol aggravates LPS-induced inflammation and injuries of liver and kidney in mice [J]. Am J Transl Res, 2018, 10(7): 2078-2086.
- [24] Sabbiseti VS, Waikar SS, Antoine DJ, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type 1 diabetes [J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(10): 2177-2186.
- [25] Dieterle F, Sistare F, Goodsaid F, et al. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMA and Predictive Safety Testing Consortium [J]. Nat Biotechnol, 2010, 28(5): 455-462.
- [26] Zhang CF, Wang HJ, Tong ZH, et al. The diagnostic and prognostic values of serum and urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in sepsis induced acute renal injury patients [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(10): 5604-5617.

(收稿日期: 2021-07-30)

(本文编辑: 余晓曼)