



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2026.01.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2026.01.002

· 综述与讲座 ·

老年急性肾损伤生物标志物研究进展

吴静 官涛 赵景宏

[摘要] 老年急性肾损伤(AKI)发病率高,预后差。由于老年肾脏结构和功能的老化对 AKI 的易感性高,且老年人群共患病多发,因而老年 AKI 的早期诊断非常困难。传统识别 AKI 的生物学指标其特异性及敏感性均存在局限,因此优化传统 AKI 生物学指标,并探寻老年 AKI 早期诊断的新型生物标志物,为老年 AKI 的早期干预治疗提供重要依据,具有十分重要的社会和临床意义。本文复习了近年来对 AKI 传统标志物及新型生物标志物在老年性 AKI 早期识别和诊断中作用的相关研究文献,并进行综述,以期探讨老年 AKI 的早期诊断策略。

[关键词] 急性肾损伤; 老年; 生物标志物

[中图分类号] R692.5 **[文献标识码]** A

随着全球人口寿命不断延长,社会老龄化进程加速,老年人群数量不断增长。目前老年人群一般被定义为 75 岁及以上人群。有研究显示,老年急性肾损伤(AKI)发病率高达 28.7%,80~89 岁老人 AKI 发病率约是 50 岁以下人群 56 倍^[1]。老年 AKI 易于发生,原因复杂,与老年期肾脏结构重塑与储备功能减退有关。研究表明,老年肾脏的结构改变包括肾实质萎缩、肾小球硬化比例增加,可伴不同程度的肾小管间质纤维化^[2-4]。老年肾脏的功能变化包括肾小球滤过率(GFR)随年龄增长呈进行性减退,肾血流储备能力下降,肾小管浓缩与稀释功能受损^[5]。老年肾损伤的分子机制已经有许多研究报道,主要包括氧化应激损伤、端粒功能衰退、Klotho 调控异常及细胞周期调控通路(p53/p21、p16/Rb)被激活,导致细胞周期停滞。这些结构和功能的改变可削弱肾脏自我修复与再生能力^[3,6-7]。此外老年人群常合并多种基础疾病,如高血压、糖尿病或者心血管疾病等,这些疾病可直接或者间接引起肾脏损伤^[8-9]。医源性因素在老年 AKI 的发生中也起着十分重要的作用。研究表明,围手术期低血压、麻醉及手术应激、治疗性或检查性用药等均可导致肾损伤^[6-7,10]。老年 AKI 如不及时发现、早期干预,可导致急性损伤慢性化,严重者可进展为终末期肾病,严重影响患者生活质量和预期寿命。因此早期识别和诊断老年 AKI,并及时预防和干预,具有十分重要的社会和临床意义。多年来的研究显示,包括传统的肾脏损

伤生物标志物,尤其是新发现的肾脏损伤生物标志物,对于早期发现和诊断老年 AKI,均显示出明显的临床应用潜力。

一、老年 AKI 的传统生物标志物

1. 血清肌酐:目前对于 AKI 的定义仍然基于血清肌酐:患者 48 小时内血清肌酐升高量 $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ ($26.5 \mu\text{mol/L}$) 或 7 天内血清肌酐升高至 ≥ 1.5 倍基线值。血清肌酐水平影响因素很多,如老年人群肌肉量会逐渐减少,老年肌少症可引起内源性肌酐生成不足,使血清肌酐水平出现“假性正常”,掩盖了 GFR 的下降^[3,11-12];血清肌酐还受到饮食、药物、感染及液体负荷等多种因素影响。此外,血清肌酐水平往往在肾损伤发生后 24~48 小时才出现明显升高^[13],无法作为早期发现 AKI 的指标。近年的研究显示,取代传统的肾脏病膳食改良研究(MDRD)计算公式,在老年人群中采用慢性肾脏病(CKD)-流行病学协作组(EPI)公式估算 GFR 其准确性明显增高,尤其适用于 $\text{GFR} > 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者,并需要结合体表面积进行校正;对于围术期、创伤、休克、老年心梗合并糖尿病等特定人群,在肾功能评估时还需考虑液体平衡对肌酐水平的影响^[11]。有研究显示,在检测血清肌酐的同时联合检测 C 反应蛋白有助于早期识别肾损伤^[14]。因此,作为传统 AKI 的重要生物学诊断指标,血清肌酐检测的价值仍不可替代,但在临床应用过程中,应克服血清肌酐作为 AKI 损伤指标的不足,不断进行优化,尤其应结合其他生物学标记物,达到早期诊断 AKI 的目的。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82530025)

作者单位:400037 重庆,陆军军医大学第二附属医院肾内科

通讯作者:赵景宏, E-mail:zhaojh@tmmu.edu.cn

2. 炎症与营养相关标志物:炎症反应在 AKI 的发生与进展中发挥关键作用。研究显示 C 反应蛋白、纤维蛋白原等炎症因子与老年 AKI 风险相关^[8];此外,老年急性心肌梗死后 AKI 的早期筛查结果发现,外周血中性粒细胞比例增高也显示出与 AKI 的相关性^[15]。近年来观察到营养状态也是老年 AKI 损伤的独立预测因素。有研究表明低白蛋白血症是老年 AKI 患者死亡的独立预测因子^[16]。为评估全身炎症与营养失衡状态,临床引入全身免疫炎症指数(SII)及 C 反应蛋白与白蛋白比值(CAR)等复合标志物。其中,CAR 被证实可单独预测老年 AKI 患者接受连续性肾脏替代治疗(CRRT)后的死亡风险,且预测效能优于单一炎症或营养指标^[17]。

3. 尿量、尿液生化指标:尿量是肾功能损害定义的另一传统经典指标,其定义为 6 小时内尿量 $<0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,但是尿量变化易受血压、心搏出量、血液容量、血管收缩及利尿剂使用情况等的影响,难以早期准确反映肾实质损伤。尿液生化指标的变化也作为传统识别 AKI 的参考指标。尿钠排出增加常作为肾前性 AKI 的标志,但是老年患者肾小管功能减退,有些患者因高血压或心功能衰竭使用利尿剂,都可使患者尿钠排出明显增高。目前有研究表明,尿中尿素排泄分数对老年肾功能损害的诊断具有更高的敏感度,其分数 $<35\%$ 可提示肾前性病因。在功能评估方面,Koyner 等^[18]的研究结果证实,呋塞米应激试验在注射呋塞米后 2 小时,将患者尿量作为观察指标,能更有效预测 AKI 进展及肾脏替代治疗(KRT)需求,且其预测有效性优于部分生化标志物,尤其适用于生物标志物升高的高危亚组。

显而易见的是,传统生物学标志物指标在早期识别老年 AKI 方面,其准确性、时效性及稳定性均具有相当的局限性。因此探寻更多、更有效、更准确的 AKI 生物学标志物是目前肾脏病学家所面临的挑战。AKI 的本质是肾脏结构和功能的急性损伤,涉及肾小管上皮细胞损伤、炎症反应激活、修复机制失衡及纤维化进程启动等多个病理生理环节。在诸多病理环节中,会有较多具有肾脏结构和功能特异性的分子能早期释放到血液或者尿液中,如果能将这些具有特征性的生物标志物检测出来,就可成为 AKI 的早期诊断依据。

二、老年 AKI 的新型生物标志物

近年来,肾脏病学家聚焦于 AKI 整个病理生理过程,针对其各个病理阶段的生物标志物均进行了广泛探讨,并取得显著进展,为老年 AKI 的早期诊断和病情评估提供了新的有效生物分子观察指标。新型生物

标志物按照 AKI 发生时肾脏组织的受损顺序和生物学变化排列,构成了一个全周期的诊断指标链条:预警阶段(细胞周期阻滞期)、损伤阶段(肾小管损伤期)、功能损伤阶段(肾功能损伤期)及转归阶段(修复与纤维化期)。此外,对于老年 AKI 的不同病因也可通过不同的生物指标的检测进行鉴别。

1. 细胞周期阻滞期生物标志物:基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)-2 与胰岛素样生长因子结合蛋白 7(IGFBP7)均为近端肾小管上皮细胞分泌的细胞周期阻滞标志物,其表达水平可特异性提示肾小管上皮细胞 G1 期应激反应状态。与直接反映细胞损伤的传统标志物相比,该类周期阻滞标志物在肾小管细胞出现结构性损伤前即开始逐渐增高,一般可提前数小时至数十小时即可被检出,多项临床研究已经证实其对 AKI 的早期预警及诊断价值^[2,5,19]。一项针对心脏手术患者的研究显示,术后即刻检测 TIMP-2 以及 IGFBP7 水平,可有效预警 AKI 的发生,而血清肌酐一般在术后 48 小时才出现明显增高,二者预警时间差可达数十小时^[5];一项针对急诊老年患者的临床研究显示,TIMP-2 与 IGFBP7 联合检测值 $(\text{TIMP-2} \times \text{IGFBP7}) > 0.3 (\text{ng/ml})^2 / 1\,000 \text{ h}$ 对筛选 AKI 高危人群更敏感,且检测结果受患者 CKD 影响较小^[20]。一项 Meta 分析结果进一步表明,AKI 损伤后 4 小时内检测 TIMP-2 及 IGFBP7 水平即具有诊断价值,明显早于传统指标^[2]。目前该联合标志物已获美国食品药品监督管理局(FDA)批准应用于临床实践,其后的临床研究数据显示,对 TIMP-2 $\times$ IGFBP7 检测阳性者及时实施液体管理优化、停用肾毒性药物等标准化综合干预措施后,中重度 AKI 发生率可从 48.0% 显著降低至 27.1%^[20-21]。

2. 肾小管损伤期生物标志物:肾小管损伤的早期损伤标记物目前研究比较广泛的是中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)。一项针对老年消化系统肿瘤腹腔镜手术后研究结果显示,术后 6 小时患者血浆 NGAL 水平增高与 AKI 的发生密切相关,其预警时间窗显著早于传统血清肌酐的增高^[22],表明血浆 NGAL 可早期预测 AKI 的发生。另一项研究结果也显示,尿 NGAL 的增高与患者 AKI 相关死亡或血液透析相关,且与肌酐及尿量等传统指标相比更具有优势^[13]。基于上述结果,血浆或者尿液 NGAL 可作为 AKI 肾小管损伤早期预警指标。除 NGAL 外,其他一些肾小管损伤的新型标志物也表现出 AKI 临床诊断价值。尿肾损伤分子(KIM)-1 主要表达于近端肾小管。有研究表明,老年 AKI 患者 KIM-1 不但与急性肾小管坏死有关,而且与持续较长时间的 AKI 以及 1 年内肾功能的恶化关系密切,因此可作为评判患者预后

的关键生物学标志^[23]。此外,肝型脂脂肪酸结合蛋白(L-FABP)可特异性反映肾小管氧化应激状态。Wen等^[21]的研究显示,老年心肾综合征或肝硬化合并 AKI 的患者 L-FABP 显著增高,其临床诊断价值明显优于传统指标。

3. 肾功能损伤期生物标志物:有两类生物标志物已被发现在肾功能损伤期具有重要临床价值,尤其对于老年肾功能评价及 AKI 诊断。其一是胱抑素 C(Cys C),其几乎不受肌肉容积、年龄及性别等因素的影响,因而其检测结果非常稳定,尤其适用于评估老年 AKI 患者的肾功能。多项临床研究已经显示,血清 Cys C 对于老年 AKI 诊断的准确性明显优于传统指标血清肌酐,并能够更早发现肾功能减退^[9,11,24]。在一项老年急性心肌梗死的研究中,如果同时检测 Cys C 和 β_2 -微球蛋白,则可显著提高 AKI 的诊断结果^[25]。另一指标是前脑啡肽。一项与脓毒症相关的 AKI 研究证实,前脑啡肽的表达与 GFR 下降存在密切相关性,可早期发现 AKI 以及可能需要进行血液透析治疗的患者^[26]。

值得注意的是,虽然众多研究已表明老年 AKI 病因复杂多样,具有显著异质性,但由于作用靶器官相同,均造成肾脏结构和功能的损伤,因而肾脏损伤的生物学标志物的变化可能具有一致性,这些新型标志物在不同病因条件下相互提示、相互验证后,可应用于不同病因下的早期老年 AKI 的诊断^[27]。

4. 修复与纤维化标志物:除早期肾脏损伤的生物标志物外,在肾脏修复与纤维化期也存在相关标志物。这些标志物可帮助判断 AKI 患者是进入恢复期还是转入慢性病程,从而最终导致 CKD 发生。SPRINT 研究结果表明^[28],尿表皮生长因子(uEGF)水平降低与 AKI 患者肾功能恢复不良呈显著相关性。uEGF 参与肾小管上皮细胞的去分化与增殖过程,其表达水平可直接反映肾小管再生能力,间接表明肾小管恢复情况。壳多糖酶 3 样蛋白(YKL-40)在 AKI 病理进程中具有双重调控作用,早期可通过促进肾小管上皮细胞修复发挥保护效应,晚期则通过诱导肾脏纤维化加重肾损伤。研究表明单核细胞趋化因子(MCP)-1 水平的升高与 AKI 进展为 CKD 有关。MCP-1 是介导肾脏炎症反应的关键因子,其水平升高可能提示肾脏的炎症损害。尿调节素(UMOD)是一种特异性肾小管保护性蛋白,由肾脏髓袢升支粗段上皮细胞分泌,其水平降低与 AKI 肾单位数量减少及肾脏纤维化密切相关。而 UMOD 水平升高,则 AKI 进展为 CKD 的风险显著降低^[21]。

三、老年 AKI 的特异性病因相关生物标志物

由于 AKI 病因的不同,对 AKI 的损伤也可能表现

出差异。特征性病因标记物与 AKI 某些生物标志物联合检测,在诊断某些 AKI 中可能具有特殊价值。如在心源性 AKI 中,P2Y14 嘌呤能受体(P2Y14)和分泌型卷曲相关蛋白 4(SFRP4)在老年急性心力衰竭所致 AKI 患者中表达水平显著升高,且二者表达水平与 AKI 分期及患者不良预后呈正相关,这一发现可能解释了心肾交互损伤的分子机制^[29]。在心肌缺血相关 AKI 方面,老年经皮冠状动脉介入术(PCI)后出现 AKI 的患者尿载脂蛋白 A-I(apoA-I)早期即出现明显增高,显示出良好的临床应用前景^[30]。而对于药物性 AKI 患者,在测定其肾脏损伤标记物的同时,应检测其尿 IL-9 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平从而明确提示药物性原因。尤其对于多重用药的老年患者来说,IL-9 和 TNF- α 可为明确病因提供重要的鉴别诊断依据^[21]。

四、老年 AKI 生物标志物的研究展望

鉴于老年 AKI 生物标志物的广泛研究,不少新型生物标志物已逐渐被应用于临床,如 NGAL、TIMP-2 $\times$ IGFBP7、胱抑素 C 等,弥补了血清肌酐检测的时间滞后缺陷,有利于早期发现老年人群在各种病因背景下的 AKI,并为 AKI 的早期诊断、及时干预提供了决策依据,改善了部分患者的预后^[20]。但是,生物标志物的临床转化仍面临许多难题。首先,各种 AKI 生物学标记物的检测方法 & 诊断标准尚难以统一,尤其缺乏老年人群的正常参考值范围。其次,老年患者共患病多,可能同时应用多种防治药物,对生物标志物水平影响很大,影响其在诊断应用中的敏感性和特异性。此外,检测成本与可及性也限制了其临床推广。因此,老年 AKI 的早期生物学标记物,无论是传统还是新型,仍需要不断优化,相互联合、相互补充及相互验证。此外,仍需要进一步寻找新的早期、稳定、准确、敏感性和特异性均较高的 AKI 生物标志物。

参 考 文 献

- [1] Rosner MH. Acute kidney injury in the elderly[J]. Clin Geriatr Med, 2013, 29(3):565-578.
- [2] Cheung CMPA, Anderton JG. Management of acute renal failure in the elderly patient: A clinician's guide[J]. Drugs Aging, 2008, 25(6):456-476.
- [3] Rosner MH, La Manna G, Ronco C. Acute kidney injury in the geriatric population[A]. Ding X, Rosner MH, Ronco C, eds. Acute kidney injury-basic research and clinical practice[M]. Contrib Nephrol. Basel: S Karger AG, 2018, 193:149-160.
- [4] Anderson S, Eldadah B, Halter JB, et al. Acute kidney injury in older adults[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(1):28-38.
- [5] Yilmaz R, Erdem Y. Acute kidney injury in the elderly population[J]. Int Urol Nephrol, 2009, 42(1):259-271.
- [6] Chronopoulos A, Cruz DN, Ronco C. Hospital-acquired acute kidney injury in the elderly[J]. Nat Rev Nephrol, 2010, 6(3):141-149.
- [7] 周倩倩, 杨希营, 张雷, 等. 老年术后急性肾损伤的临床特征和病理生理机制[J]. 潍坊医学院学报, 2023, 45(3):231-234.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2026.01.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2026.01.003

· 综述与讲座 ·

老年急性肾损伤的危险因素与临床表现特点

张莲 吴小燕 查冬青

[摘要] 老年急性肾损伤(AKI)是老年住院患者中常见且严重的并发症,与年轻患者相比,老年患者的AKI发病率、院内死亡率、需要透析的患者比例以及肾功能未恢复的患者比例均更高,已成为我国医疗保健的重大负担。老年AKI危险因素复杂,临床表现常不典型且具有隐匿性,预后更差。本文针对老年AKI的危险因素、临床表现特点进行综述,以期指导老年AKI的临床诊疗和改善其预后。

[关键词] 急性肾损伤; 危险因素; 临床表现

[中图分类号] R692.5 **[文献标识码]** A

作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院肾病内科

通讯作者:查冬青,E-mail:26763798@qq.com

- [8] Mittalhenkle A, Stehman-Breen CO, Shlipak MG, et al. Cardiovascular risk factors and incident acute renal failure in older adults[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(2):450-456.
- [9] Coca SG. Acute kidney injury in elderly persons[J]. Am J Kidney Dis, 2010, 56(1):122-131.
- [10] Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly[J]. Kidney Int, 2015, 87(2):458-464.
- [11] Haase M, Story DA, Haase-Fielitz A. Renal injury in the elderly; Diagnosis, biomarkers and prevention[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2011, 25(3):401-412.
- [12] Pradeep U, Chiwhane A, Acharya S, et al. A comprehensive review of advanced biomarkers for chronic kidney disease in older adults: Current insights and future directions[J]. Cureus, 2024, 16(9):e70413.
- [13] Ralib AM, Pickering JW, Shaw GM, et al. The clinical utility window for acute kidney injury biomarkers in the critically ill[J]. Crit Care, 2014, 18(6):601.
- [14] 乔东军, 黄鹏, 张慧敏, 等. 老年急性心肌梗死伴糖尿病患者 CCR、CRP 的变化及其与早期肾损伤的关系[J]. 临床医学, 2023, 43(8):16-19.
- [15] Chen Q, Gu Q, Yin A, et al. Neutrophil percentage as a potential biomarker of acute kidney injury risk and short-term prognosis in patients with acute myocardial infarction in the elderly[J]. Clin Interv Aging, 2024, 19:503-515.
- [16] Stallone G, Infante B, Grandaliano G. Acute kidney injury in the elderly population[J]. J Nephrol, 2012, 25(Suppl 19):58-66.
- [17] 冀君华, 旦增诺扬, 杨蕾. 老年急性肾损伤患者 SII、CAR、Lp-PLA2 水平特征及对 CRRT 效果的影响[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(1):65-68.
- [18] Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Furosemide stress test and biomarkers for the prediction of AKI severity[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(8):2023-2031.
- [19] Yang HS, Hur M, Lee KR, et al. Biomarker rule-in or rule-out in patients with acute diseases for validation of acute kidney injury in the emergency department(BRAVA): A multicenter study evaluating urinary TIMP-2/IGFBP7[J]. Ann Lab Med, 2022, 42(2):178-187.
- [20] Nourie N, Ghaleb R, Lefacheur C, et al. Toward precision medicine: Exploring the landscape of biomarkers in acute kidney injury[J]. Biomolecules, 2024, 14(1):82.
- [21] Wen Y, Parikh CR. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2021, 58(5):354-368.
- [22] Orhon Ergun M, Zengin SU, Mustafayeva A, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin in predicting postoperative acute kidney injury in elderly[J]. Ir J Med Sci, 2021, 191(3):1297-1303.
- [23] Stover CM, Xie Y, Wang Q, et al. Association between the levels of urine kidney injury molecule-1 and the progression of acute kidney injury in the elderly[J]. PLoS One, 2017, 12(2):e0171076.
- [24] Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury[J]. Crit Care Med, 2008, 36(Suppl):S159-S165.
- [25] 王芬, 王晓彦, 许周涛, 等. 血清 CysC、 β_2 -MG、NGAL 及 RBP 对老年心肌梗死患者急性肾损伤的诊断价值[J]. 中国临床医学, 2023, 30(5):778-784.
- [26] Rossiter A, La A, Koyner JL, et al. New biomarkers in acute kidney injury[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2023, 61(1):23-44.
- [27] 庞兆华, 邹望远. 老年患者非心脏手术围手术期急性肾损伤的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(5):760-770.
- [28] Ascher SB, Katz R, Estrella MM, et al. Associations of urine biomarkers during ambulatory acute kidney injury with subsequent recovery in kidney function: Findings from the SPRINT study[J]. Am J Kidney Dis, 2025, 86(2):155-165.
- [29] 曹霖霖, 王鹏, 张琪, 等. 老年急性心力衰竭致不同分期急性肾损伤病人的临床特征及与 P2Y14、SFRP4 表达的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(9):1568-1573.
- [30] Zhou F, Luo Q, Han L, et al. Proteomics reveals urine apolipoprotein apotential biomarker of acute kidney injury following percutaneous coronary intervention in elderly patients[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(1):745.

(收稿日期:2025-12-22)

(本文编辑:李昊阳)