·综 述·

对比剂相关急性肾损伤早期诊断生物标志物的研究进展

王淑霞[1],韩洁[2*]
([1]衡水市第二人民医院血液透析室,衡水 053000;[2]中国中医科学院广安门医院核医学科,北京 100053)

【摘 要】 随着心脏病学实践发展及对比剂的广泛应用,对比剂相关急性肾损伤(CI-AKI)的发生率在逐渐增高,临床早期发现、积极干预治疗可逆转疾病。尽管血清肌酐水平可作为早期诊断标准,但其影响因素较多,不能很好地反映肾损伤情况。目前研究人员已经发现了一些能够早期反映CI-AKI情况的新型生物标志物,本文综述了主要生物标志物的研究进展。相信随着研究的进一步深入,这些生物标志物将对CI-AKI的早期诊断发挥巨大作用,为临床提供有效的诊断和治疗依据。

【关键词】 对比剂;急性肾损伤;对比剂肾病;生物标志物
【中图分类号】 R541 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.07.131

Biomarkers in early diagnosis of contrast-induced acute kidney injury

WANG Shu-Xia[1], HAN Jie[2*]
([1]Room of Hemodialysis, the Second People's Hospital of Hengshui City, Hengshui 053000, China; [2]Department of Nuclear Medicine, Guang'anmen Hospital, Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

【Abstract】 With the development of contemporary cardiology and the extensive application of contrast media, the incidence of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) is increased gradually. In clinical practice, early diagnosis and intervention may reverse the disease. Serum creatinine is utilized as the diagnostic standard, but it can be influenced by many factors, and cannot well reflect the renal injury. Researchers have found some new biomarkers which can accurately reflect kidney damage in the early stage of CI-AKI. In this article, we reviewed the progress of these main biomarkers. It can be expected that they will play important roles in the early diagnosis of the disease, and provide effective evidences for diagnosis and treatment.

【Key words】 contrast media; acute kidney injury; contrast induced nephropathy; biomarkers

Corresponding author: *HAN Jie*, *E-mail*: *hjaine1505@sina.com*

对比剂相关急性肾损伤(contrast-induced acute kidney injury,CI-AKI)又称对比剂肾病,是指排除其他病因后,在使用对比剂(contrast media,CM)24~72 h后出现的急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)。随着当代心脏病学实践发展及CM的广泛应用,CI-AKI的发生率在逐渐增高[1],已成为医院获得性肾功能衰竭的第三大原因。这种心肾综合征可使患者住院时间延长,医疗成本增加[2],同时提高慢性肾脏病的发病风险。临床早期积极干预治疗可逆转AKI,因此早期诊断肾损伤情况很重要,然而目前尚无生物标志物用于诊断CI-AKI。血清肌酐(serum creatinine,SCr)可用于诊断AKI,但其和肾小球滤过率是指数关系,且在血液中积累量大,升高缓慢,诊断CI-AKI约需5 d[3],而CM在使用后即迅速导致肾损伤,测量SCr易延误诊断,并且受体质量、年龄、性别、水合状态等生理学指标的影响,不能很好地反映CI-AKI患者肾功能的变化[4]。血清尿素氮也被用于诊断AKI,但其水平受多种与肾功能无关因素的影响。鉴于此,研究人员试图发现能早期准确反映CI-AKI情况的新型生物标志物,本文综述了目前提出的主要标志物。

1 半胱氨酸蛋白酶抑制剂C

半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(cystatin C,Cys-C)由120个氨基酸分子组成,属于半胱氨酸蛋白酶亚组,所有有核细胞均可产生,在血液中的浓度相对稳定,与年龄、性别、体质量、营养状态、感染、肝病和炎症无关。相对分子质量为13 ku,由肾小球完全滤过并在肾小管中重吸收,不能由肾小管排泄至尿液中,其血浆浓度决定于肾小球滤过率,能够反映肾小球滤

收稿日期:2017-01-13;修回日期:2017-01-24
通信作者:韩洁,E-mail:hjaine1505@sina.com

过的功能。AKI 患者肾小球滤过功能受损,滤过率减低,血浆 Cys-C 浓度升高,能够用于 AKI 的检测。Andreucci 等[5]的研究表明,血浆 Cys-C 是 AKI 更灵敏的生物学指标,其诊断 AKI 可较 SCr 提前 1 ~ 2 d。Briguori 等[6]研究发现,冠状动脉造影(coronary arteriography,CAG)后 24 h 血浆 Cys-C 升高≥10% 对 AKI 预测的灵敏度为 100%,特异度为 85.9%,同时也是 1 年内主要不良事件(患者死亡和透析治疗)的独立预测因子。相比血浆 Cys-C,尿 Cys-C 是 AKI 更早期的生物标志物[5],但 Cys-C 在近端肾小管中的重吸收会受白蛋白的竞争抑制,可使部分 Cys-C 经尿液排泄[7]。因此,不能用于肾病综合征 AKI 的标志物。

2 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白

中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(neutrophilgelatinase-associated lipocalin,NGAL)在中性粒细胞中产生,肾小管产生的主要形式是单体,也有异型二聚体,可参与先天非特异性免疫反应,是肾脏发育的增殖分化因子。肾小管细胞损伤后,NGAL 释放到血浆和尿液中,浓度升高早于 SCr[5],并且与肾组织炎症程度相符合[8],因此,血、尿 NGAL 浓度都可以反映肾小管损伤情况。研究表明,使用 CM 进行心导管手术后 2 h 血 NGAL 水平显著升高,4 h尿 NGAL 水平也显著升高[9],提示其可用于 CI-AKI 的早期诊断。

目前血、尿 NGAL 用于诊断 CI-AKI 的标准尚未统一。分别在使用 CM 2 h 和 4 h 测定血和尿中 NGAL,都能很好地预测 CI-AKI 的发生[9]。Tasanarong等[10]发现使用 CM 6 h 后尿 NGAL 水平 > 117 ng/ml 可预测 CI-AKI 的发生。Liebetrau 等[11]发现 CI-AKI 患者使用 CM 后 24 h 尿 NGAL 水平较 4 h 后升高更显著。

NGAL 对疾病的预后也有一定预测价值。Tasanarong 等[10]发现尿 NGAL 可用于预测经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention,PCI)治疗术或 CAG 术后 CI-AKI 的严重程度,灵敏度为 94%,特异度为 78%。

由于 NGAL 反映的是肾小管的炎症程度,在全身炎症反应、严重脓毒症、败血性休克时,血 NGAL 水平会影响疾病,因此应谨慎使用。另外,检测 NGAL 水平成本较高(比检测 SCr 高 5 倍)[12],限制了其临床推广。

3 肝脂肪酸结合蛋白

肝脂肪酸结合蛋白(liver fatty acid-binding protein,L-FABP)是一种胞浆蛋白,表达于近端肾小管的溶酶体中,参与长链脂肪酸的运输和代谢。在正常受试者的尿液中不能检测到 L-FABP,当肾损伤时,其表达上调并释放到尿液中。CI-AKI 患者尿 L-FABP水平在早期升高,并且在 14 d 后仍保持较高水平[13]。Torregrosa 等[14]对 193 例行 CAG 的患者进行了研究,发现 CAG 术后 12 h 尿 L-FABP 水平可用于 CI-AKI 的诊断。

L-FABP 不仅可以用于早期诊断,还有一定的预测意义。Manabe 等[13]对 200 例行 CAG 术患者进行了研究,结果表明使用 CM 24 h 后,相比肾功能没有恶化组,CI-AKI 组患者尿 L-FABP 水平升高,差异有统计学意义,并且尿 L-FABP≥24.5 μg/(g · SCr)可作为 CI-AKI 发展的独立预测因子。Ferguson 等[15]的研究也得到类似结果,表明尿 L-FABP 水平是 AKI 的诊断标志物,尿 L-FABP 水平显著增高提示预后不良。

4 肾损伤分子 1

肾损伤分子 1(kidney injury molecule 1,KIM-1)是位于近端小管曲部中的跨膜糖蛋白,是上皮细胞表达的一种磷脂酰丝氨酸受体,参与辅助 T 淋巴细胞的分化,在正常肾组织中表达甚微,当肾缺血或中毒性肾损伤时,KIM-1 在近端小管中过度表达,可识别和吞噬受压肾组织中的死细胞,从而进入细胞外液和尿液中[16]。因此,肾损伤特别是肾小管损伤时可测定尿 KIM-1 的水平用于评估疾病。Vijayasimha 等[17]研究了 100 例 SCr 水平正常行血管造影的患者,在造影后 4、8、24 h 测定尿 KIM-1 水平,24、48 h 测定 SCr 水平,结果表明CI-AKI患者术后 24 h 尿 KIM-1 水平显著增高,而 SCr 水平无明显变化,证实 KIM-1 能够在 SCr 升高前诊断 CI-AKI。Torregrosa 等[14]的研究表明心导管术后 12 h 测得的尿 KIM-1 水平对诊断 CI-AKI 有良好的预测价值,并且受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析结果表明其具有较高的灵敏度和特异度。

5 白细胞介素 -18

白细胞介素 -18(interleukin 18,IL-18)是一种前炎症因子,由受损的肾小管细胞分泌,能够刺激 T 淋巴细胞、NK 淋巴细胞的浸润和活化以及 γ - 干扰素的产生,是调节肾脏炎症反应的细胞因子之一。AKI 发生时,IL-18 在近曲小管上皮内的表达上调,在胱天蛋白酶 -1 的作用下,由无活性的前体转化为有活性的 IL-18 进入尿液中。因此,可作为 AKI

的早期诊断指标。He 等[18]研究了 180 例行 PCI 术患者,发现与非 CI-AKI 患者相比,CI-AKI 患者的尿 IL-18 水平在 CM 注射后 6～12 h 升高,但术后 24 h SCr 水平无明显差异,表明尿 IL-18 可作为早期诊断 CI-AKI 的生物标志物。Ling 等[19]的研究结果表明,CI-AKI 患者 CAG 术后 24 h 尿IL-18水平明显升高,而未发生并发症患者的IL-18 水平无明显变化,提示 IL-18 对 CI-AKI 有早期诊断作用,较 SCr 早 24 h。

但也有研究得出了不同的结论。Bulent Gul 等[20]的研究结果表明因稳定型心绞痛行 PCI 术的 CI-AKI 患者尿 IL-18 水平在 PCI 术前后差异无统计学意义,与非 CI-AKI 患者相比,差异亦无统计学意义。因此,我们仍需进一步深入研究 IL-18 的作用机制。

6 肝素结合细胞因子

肝素结合细胞因子(midkine,MK)具有多种生物学作用,包括参与炎症反应、调节细胞生长、迁移和抗细胞凋亡,大多在肾小管表达,少数在内皮细胞表达。在缺血－再灌注小鼠模型中,缺血－再灌注过程中产生的超氧化物导致 MK 表达上调,近端肾小管细胞中的浓度可增加 3 倍。Malyszko 等[21]研究了 89 例因心绞痛行 PCI 术后 SCr 水平正常的 CI-AKI患者,结果表明 CI-AKI 患者血 MK 浓度在术后 2 h 较基线有显著升高,4 h 后升高更明显,推测 MK 可能是早期诊断 CI-AKI 的生物标志物。

7 N－乙酰基－β－氨基葡萄糖苷酶

N－乙酰基－β－氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl-β-glucosaminidase,NAG)是由近端肾小管产生的溶酶体酶,由于分子量大,不能由肾小球过滤,在正常人尿液中含量很少。只有肾小管损伤时,尿液中 NAG 的水平才会增高。Ren 等[22]研究了 590 例接受 CAG 术和(或)PCI 术的急性冠状动脉综合征或稳定性心绞痛患者,结果表明 CI-AKI 患者的尿 NAG 水平在术后 1 d 和 2 d 显著增高,并且较早达到峰值。因此,NAG 可作为早期诊断 CI-AKI 的生物标志物。也有研究证明,在 AKI 患者中,NAG 比 SCr 水平升高早 12 h～4 d,同时极高尿 NAG 水平和预后不良有关。需注意的是,NAG 仅在酸性尿液中较稳定,在其他环境下其活性可被抑制,而且在一些非 AKI 病理生理状态下尿 NAG 水平也会升高,因此其特异性相对较差[23]。

8 微小 RNA

微小 RNA(micro RNA,miRNA)分子是一类大小约 22 个核苷酸的内源性非编码的 RNA 分子,参与细胞的增殖、分化和凋亡以及炎症等生理活动,稳定性良好,在4℃下储存 5 d 后仍有显著的存活力。已有研究证明多种 miRNA 分子与肾损伤相关:如 miRNA-21、miRNA-127、miRNA-146a、miRNA-29a、miRNA-1897-3p 等。在 CI-AKI 大鼠模型中,Gutiérrez-Escolano等[24]首次发现血浆 miRNA-30a、miRNA-30c 和 miRNA-30e 在 CI-AKI 大鼠组中水平增加较非 CI-AKI大鼠组多 2 倍,提示 miRNA-30 家族成员可作为早期诊断 CI-AKI 的生物标志物。Aguado-Fraile 等[25]通过对比正常受试者和 AKI 患者的血清样品,发现 10 个 miRNA(miRNA-101-3p、miRNA-127-3p、miRNA-210-3p、miRNA-126-、3pmiRNA-26b-5p、miRNA-29a-3p、miRNA-146a-5p、miRNA-27a-3p、miRNA-93-3p 和 miRNA-10a-5p)是诊断 AKI 的生物标志物,并且 ROC 曲线下面积接近 1,提示有很高的诊断效能,但体液中的 miRNA 水平低,需要灵敏和专业的工具进行分析。总之 miRNA 具有较高的特异性,研究前景十分广阔。

目前已发现许多生物标志物能在早期对CI-AKI进行诊断,部分已应用于临床,但其准确性和可靠性仍存在质疑,我们需要进行更多的大样本、多中心临床研究来阐明其有效性。另外,将这些新型的生物标志物联合使用可更准确地评估肾损伤程度。虽然部分生物标志物的研究仍处于动物实验阶段,但结果较理想,相信随着研究的进一步深入,将会取得较好的临床效果。总之,新型的生物标志物对于早期诊断 CI-AKI 将发挥巨大作用,可为临床提供有效的诊断和治疗依据。

【参考文献】

[1] Andreucci M, Faga T, Pisani A, *et al*. Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention[J]. Biomed Res Int, 2014: 362725. DOI: 10.1155/2014/362725.

[2] 曹政,史冬梅, 刘宇扬, 等. 老年糖尿病患者冠脉介入治疗术后对比剂肾病的防治[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2010, 9(2): 148－150. DOI: 1671-5403(2010) 02-03.
Cao Z, Shi DM, Liu YY, *et al*. Prevention of contrast medium-induced nephropathy in elderly diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2010, 9(2): 148－150. DOI: 1671-5403(2010) 02-03.

[3] Wybraniec MT, Mizia-Stec K. Renalase and biomarkers of contrast-induced acute kidney injury[J]. Cardiorenal Med, 2015, 6(1): 25－36. DOI:10.1159/000439117.

[4] Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers[J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29(7): 1301－1311. DOI: 10.1093/ndt/gft510.

[5] Andreucci M, Faga T, Riccio E, *et al*. The potential use of

biomarkers in predicting contrast-induced acute kidney injury[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2016, 9: 205 - 221. DOI: 10.2147/IJNRD.S105124.

[6] Briguori C, Visconti G, Rivera NV, *et al*. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury[J]. Circulation, 2010, 121(19): 2117 - 2122. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919639.

[7] Nejat M, Hill JV, Pickering JW, *et al*. Albuminuria increases cystatin C excretion: implications for urinary biomarkers[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(Suppl 3): 96 - 103. DOI: 10.1093/ndt/gfr222.

[8] Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage[J]. Kidney Int, 2007, 71(10): 967 - 970. DOI: 10.1038/sj.ki.5002165.

[9] Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, *et al*. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values?[J]. Kidney Blood Press Res, 2007, 30(6): 408 - 415. DOI: 10.1159/000109102.

[10] Tasanarong A, Hutayanon P, Piyayotai D. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts the severity of contrast-induced acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing elective coronary procedures[J]. BMC Nephrol, 2013, 14: 270. DOI: 10.1186/1471-2369-14-270.

[11] Liebetrau C, Gaede L, Doerr O, *et al*. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2014, 74(2): 81 - 88. DOI: 10.3109/00365513.2013.860615.

[12] Schilcher G, Ribitsch W, Otto R, *et al*. Early detection and intervention using neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) may improve renal outcome of acute contrast media induced nephropathy: a randomized controlled trial in patients undergoing intra-arterial angiography[J]. BMC Nephrol, 2011, 12: 39. DOI: 10.1186/1471-2369-12-39.

[13] Manabe K, Kamihata H, Motohiro M, *et al*. Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of contrast-induced acute kidney injury[J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42(5): 557 - 563. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02620.x.

[14] Torregrosa I, Montoliu C, Urios A, *et al*. Urinary KIM-1, NGAL and L-FABP for the diagnosis of AKI in patients with acute coronary syndrome or heart failure undergoing coronary angiography[J]. Heart Vessels, 2015, 30(6): 703 - 711. DOI: 10.1007/s00380-014-0538-z.

[15] Ferguson MA, Vaidya VS, Waikar SS, *et al*. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2010, 77(8): 708 - 714. DOI: 10.1038/ki.2009.422.

[16] Rosner MH, Ronco C, Okusa MD. The role of inflammation in the cardio-renal syndrome: a focus on cytokines and inflammatory mediators[J]. Semin Nephrol, 2012, 32(1): 70 - 78. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2011.11.010.

[17] Vijayasimha M, Vijaya Padma V, Majumdar SKD, *et al*. Kidney injury molecule-1: a urinary biomarker for contrast induced acute kidney injury[J]. Adv Life Sci Technol, 2013, 15: 33 - 40.

[18] He H, Li W, Qian W, *et al*. Urinary interleukin-18 as an early indicator to predict contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(4): 1263 - 1266. DOI: 10.3892/etm.2014.1898.

[19] Ling W, Zhaohui N, Ben H, *et al*. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography[J]. Nephron Clin Pract, 2008, 108(3): e176 - 181. DOI: 10.1159/000117814.

[20] Bulent Gul CB, Gullulu M, Oral B, *et al*. Urinary IL-18: a marker of contrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention?[J]. Clin Biochem, 2008, 41(7 - 8): 544 - 547.

[21] Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Koc-Zorawska E, *et al*. Midkine: a novel and early biomarker of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 879509. DOI: 10.1155/2015/879509.

[22] Ren L, Ji J, Fang Y, *et al*. Assessment of urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase as an early marker of contrast-induced nephropathy[J]. J Int Med Res, 2011, 39(2): 647 - 653.

[23] 曾宪勇, 朱艳, 董元正, 等. 对比剂肾病中肾小管功能损伤生物标志物的研究现状[J]. 中国当代医药, 2016, 23(11): 16 - 19.
Zeng XY, Zhu Y, Dong YZ, *et al*. Research status of functional damage biomarker of renal tubule in contrast-induced nephropathy[J]. China Mod Med, 2016, 23(11): 16 - 19.

[24] Gutiérrez-Escolano A, Santacruz-Vázquez E, Gómez-Pérez F. Dysregulated microRNAs involved in contrast-induced acute kidney injury in rat and human[J]. Ren Fail, 2015, 37(9): 1498 - 1506. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1077322.

[25] Aguado-Fraile E, Ramos E, Conde E, *et al*. A pilot study identifying a set of microRNAs as precise diagnostic biomarkers of acute kidney injury[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0127175. DOI: 10.1371/journal.pone.0127175.

(编辑: 王彩霞)