

脓毒症急性肾损伤生物标记物进展

郭思帅¹, 郭峻焱^{2*}

¹新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院重症医学科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月6日; 录用日期: 2023年10月1日; 发布日期: 2023年10月9日

摘要

脓毒症是一种复杂的临床综合征, 其特征是对感染性损伤的全身炎症反应。这一过程往往导致广泛的组织损伤和多器官功能障碍。特别是急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生是最常见的并发症之一, 它增加了治疗的复杂性和费用, 是死亡的一个独立危险因素。脓毒症引起的AKI的高死亡率令人无法接受, 部分原因是对其诊断延误。这篇综述的目的是关注脓毒症引起的AKI的相关的潜在诊断和预后标志物。

关键词

脓毒症, 脓毒症急性肾损伤, 生物标志物

Progression of Biomarkers of Acute Kidney Injury in Sepsis

Sishuai Guo¹, Junchuan Guo^{2*}

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Critical Care Medicine, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 6th, 2023; accepted: Oct. 1st, 2023; published: Oct. 9th, 2023

Abstract

Sepsis is a complex clinical syndrome characterized by a systemic inflammatory response to infectious injury. This process often leads to extensive tissue damage and multi-organ dysfunction. In particular, the occurrence of acute kidney injury (AKI) is one of the most common complications, which increases the complexity and cost of treatment and is an independent risk factor for death.

*通讯作者。

The high mortality rate of AKI due to sepsis is unacceptable, in part due to delays in its diagnosis. The aim of this review was to focus on potential diagnostic and prognostic markers related to AKI due to sepsis.

Keywords

Sepsis, Sepsis Acute Kidney Injury, Biomarkers

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脓毒症(sepsis)是急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)最常见的致病因素, 在重症监护病房(ICU)的AKI病例中, 脓毒症占近 50%, 根据最新的基于血清肌酐(Serum Creatinine, SCr)和尿量的临床肾病改善全球结局(KDIGO)标准。先前的一项为期 10 年的队列研究包括来自 20 多个 ICU 的 90,000 多名患者, 表明 AKI 发病率每年增加 2.8% [1]。在脓毒症条件下肌酐的产生会减少, 而脓毒症患者的液体过载进一步延迟了 SCr 的增加[2]。此外, 尿量的测量受到尿液收集的限制, 以及在急性复杂环境中尿出入量可变性较大[3]。因此对新的生物标志物的寻找, 可以帮助比估计 SCr、尿量和肾小球滤过率(Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)更早、更敏感地诊断脓毒症急性肾损伤(Sepsis Acute Kidney Injury, S-AKI)。

2. α -1 微球蛋白(α -1 Microglobulin, α -1m)

α -1m 是一种低分子量蛋白, 在肝脏中合成, 由肾小球自由过滤, 并被肾近端小管细胞重新吸收、分解代谢。发表于国外的一篇关于新生儿, 结果提示 AKI 组和非 AKI 组的尿 α -1m 有明显差异, 肾损伤的程度与尿 α -1m 成正相关[4]。在我国报道中尿 α -1m 对预测脓毒症发生急性肾损伤存在早期预测价值, 比血肌酐特异性及敏感性更好[5]。有报道评估了尿液中 α -1m 浓度作为 S-AKI 早期诊断的生物标志物在 ICU 危重患者中的应用。他们发现, 在所有脓症患者中, α -1m 水平升高, 在最终发展为 S-AKI 的患者中, α -1m 水平进行性增加[6]。

3. 降钙素原(Procalcitonin, PCT)

PCT 是一种 13 kDa 的蛋白, 1993 年首次被认为是细菌感染中升高的标志物。在感染情况下, PCT 从肺、肝、肾、胰、脾、结肠和脂肪组织等许多组织中释放出来。目前, PCT 被认为是诊断脓毒症或严重脓毒症的合适标志物之一。此外, 有报道称, 肾功能是 PCT 水平的主要决定因素, 因此应根据肾功能受损情况采用不同的阈值[7]。关于 PCT 与 AKI 关系的研究较少。Nakamura 等人的这项研究旨在阐明根据 AKI 严重程度使用 PCT 水平诊断脓毒症的准确性, 研究结论提示 AKI 患者的 PCT 水平的诊断准确性明显低于非 AKI 患者, PCT 与 SCr 呈显著正相关, PCT 与 eGFR 呈负相关[6]。Kayeong Chun 研究提示 AKI 患者的 PCT 值高于非 AKI 患者, 因此, 这些结果提示肾脏是从血液中清除 PCT 的负责器官之一[8]。

4. 乳酸(lactate, Lac)

Lac 作为糖代谢需氧代谢的之间产物, 在氧合障碍而无法进行三羧酸循环时可明显增高, 脓毒症时组织低灌注可造成 Lac 大量堆积, 并发 AKI 后, 由于肾脏组织的灌注不良导致细胞缺氧进一步加强, 血乳酸

水平也进一步上升, 一项 ICU 病房中, 共纳入 655 例脓毒症患者, 其中 330 例(50.4%)发生 AKI, 325 例(49.6%)未发生。随着 Lac 水平的升高, S-AKI 的发病率逐渐升高。与非 AKI 组相比, AKI 组的 Lac 水平显著升高。在调整性别(男性)、感染部位(腹腔)、血管活性药物、基础机械通气、平均动脉压、基础肾功能不全、尿酸、PCT、血小板计数、基础 SCr 和基础 eGFR 等因素后, 多因素 Logistic 回归分析显示, Lac 升高是脓毒症相关 AKI 的独立危险因素[比值比] (OR = 1.096, 95% 置信区间(95%CI)为 1.022~1.175, P = 0.010)。ROC 曲线分析显示, Lac 预测脓毒症相关 AKI 发病率的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.653 (95%CI 为 0.611~0.694), 临界值为 2.75 mmol/L (敏感性为 57.8%, 特异性为 69.2%)。当 Lac \geq 2.75 mmol/L 时, 脓毒症相关 AKI 的风险比 < 2.772 mmol/L 的风险高 2.75 倍 (OR = 2.772, 95%CI 为 1.754~4.380, P < 0.001)。结论 Lac 水平升高是 S-AKI 发病率的独立危险因素[9]。Lac 在 S-AKI 发展是良好的预测指标但仍需要更多的临床研究。

5. 红细胞分布宽度(Red Blood Cell Distribution Width, RDW)

RDW 代表所有循环红细胞的大小和形式的变异性。其计算方法是红细胞体积的标准差除以平均红细胞体积。RDW 是诊断不同原因性贫血的常用实验室参数。RDW 升高被认为与炎症过程和氧化应激增加有关, 导致红细胞成熟受到抑制和大量早产红细胞的释放最近的研究调查了 RDW 在脓毒症合并脓毒性休克患者预后分层中的临床应用, 并证明高 RDW 与脓毒症患者的死亡风险增加有关[10]。目前关于 RDW 对 S-AKI 的预测及预后的预测价值尚无明确的结论。Marina Larissa 研究证明: 作为选择性危险因素, RDW 与 S-AKI 独立相关。因此, 红细胞分布宽度是脓毒症诱发的急性肾损伤入院的预测因素[11]。我国的一些实验证明: 入院后 7 个 24 h Δ RDW \geq 1.30% 组患者的 AKI 发生率较 Δ RDW < 1.30% 组升高, 差别有统计学意义 (P < 0.05)。 Δ RDW > 1.45% 对于预测 S-AKI 有较好的临床价值[12]。由于没有统一结论, 还需更多的临床实验来证明。

6. 中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白(Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalcin, NGAL)

NGAL 属于脂蛋白类, 它构成了一类参与小分子运输的可溶性因子。它是 S-AKI 中最常用的生物标志物, 在研究其他蛋白时常被用作对照分子。在人类中发现了不同形式的 NGAL: 其一是 25 kDa 的单体, 其二是 45 kDa 的二聚体, 其三是 135 kDa 的异源二聚体, 它们与明胶酶共价偶联。在 AKI 的发展过程中, 血清和尿液中的 NGAL 水平均明显升高。血清 NGAL 是由促炎细胞因子介导肝细胞的主要来源。相比之下, 部分尿 NGAL 来源于经肾小球过滤的血清 NGAL, 部分尿 NGAL 在损伤后被肾小管上皮细胞释放[13][14]。ICU 入院 12 小时内高血浆 NGAL 水平可在标准诊断前 48 小时诊断 AKI [15]。通常, NGAL 在包括肾脏在内的不同人体组织中表现低表达, 并存在于中性粒细胞的次级颗粒中。在细菌感染后, 中性粒细胞被激活并释放 NGAL, 这种释放是由上皮损伤强烈诱导的。一项研究表明, 尿 NGAL 浓度与肾脏感染的严重程度相对应, 可用于早期预测与 S-AKI [16]。

7. 髓系细胞上表达的可溶性触发受体 1 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1, TREM-1)

TREM-1 是一种 30 kDa 的糖蛋白, 属于中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞上髓细胞成熟后期表达的免疫球蛋白超家族[17]。有文章提出 TREM-1 通过介导脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)干预增加肾小管细胞的凋亡并减少自噬。细胞凋亡与自噬失衡是脓毒症急性肾损伤的核心机制之一, 阻断 TREM-1 导致细胞凋亡减少和自噬增加, 这可能是由于 NF- κ B 通路调节引起的炎症损伤增加所致。TREM-1 受体可能通过与配体的相互作用间接影响线粒体, 从而增强炎症, 或通过信号转导途径直接影响线粒体[18]。在临床上如脓毒症、脓毒症关节炎、腹膜炎、肺炎、脑膜炎、宫腔感染等情况下大量释放。血清和尿 sTREM-1 可作为脓毒症 AKI 严重程度的指标[19]。sTREM 与 AKI 和全身炎症相关, 在非 AKI 脓毒症患者中, 观

察到血浆和尿液浓度的轻微变化, 而脓毒症 AKI 患者显示了显著改变[20]。TREM-1 可能是干预肾功能损伤的关键靶点, 但未来还需要进一步的工作。

8. 白介素-18 (Interleukin-18, IL-18)

促炎细胞因子 IL-18 在近端肾小管上皮细胞中产生, 以促进干扰素的合成, 来应对肾损伤。尿 IL-18 是 AKI 的潜在早期标志物, 特别是急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN), 在肾功能显著下降之前分泌。一项招募多种类型肾脏疾病患者的研究表明, 这些个体的 IL-18 水平显著升高, IL-18 是 ATN 的敏感和特异性标志物, 表明它可能是 ATN 受试者近端肾小管损伤的标志物。作者还描述了 IL-18 和 AKI 之间的关联, 因为在发生 AKI 的急性呼吸衰竭/急性呼吸窘迫综合征患者中, IL-18 水平在 SCr 增加之前显著升高, 并且 IL-18 是与机械通气相关的死亡的良好预测指标[21]。

9. 肝型脂肪酸结合蛋白(Liver Fatty Acid Binding Protein, L-FABP)

L-FABP 是一种属于脂蛋白蛋白家族的 14 kDa 蛋白, 促进游离脂肪酸在细胞质上的结合, 并将其运输到线粒体和过氧化物酶体进行代谢[22]。它是一种很有前途的肾小管间质损伤的生物标志物, 因为缺氧引起的肾小管损伤可以增强其合成。它在肾脏近端小管的上皮细胞中表达。一项病例对照研究纳入了 27 名接受体外循环手术的儿科患者, 实验证明: 在 AKI 组中, SCr 水平在 48 小时达到峰值, 而 uL-FABP 在 CPB 后 6 小时显著增加; CPB 后 6 小时 L-FABP 水平与 AKI 的发病显著相关[21]。基于化学发光免疫的 L-FABP 测定具有出色的分析灵敏度对预测和诊断性能的评估表明, 较高浓度的 L-FABP 表明 AKI 发生和疾病进展的风险较高[23]。这些发现表明, L-FABP 是早期检测 AKI 的有用生物标志物, 因为它比 SCr 增加数小时早, 尽管它在 SCr 增加前的许多小时的早期阶段检测到 AKI, 但有关其作为脓毒性 AKI 的生物标志物的报道是有限的。

10. 骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)

OPN 是一种与炎症反应有关的细胞外基质蛋白。OPN 循环水平不仅被证明在脓毒症中有增强, 而且在全身炎症反应综合征和脓毒症休克中也有增强。它们还与脓毒症患者和动物模型中更高的死亡率有关。它有可能作为 S-AKI 的生物标志物[24]。在一些儿童数据中观察到无 AKI 的儿童与 AKI 儿童相比, 只有 uOPN 和 uNGAL 的最大浓度较高, 这些标记物的联合使用将 AKI 预测中的 AUROC 提高了 90%, 与生存组的儿童相比, 死亡组的儿童中只有 hKIM-1 和 uOPN 的最大浓度较高。uNGAL 和 uOPN 的联合使用将预测死亡率的 AUROC 提高至 83% [25]。在一些实验中发现 OPN 是需要肾脏替代治疗的 AKI 患者损伤严重程度的宝贵标志物, 其与脓毒症和肾脏恢复有关联[26]。

11. 抗凝血酶 III (Antithrombin III, AT-3)

AT-3 是人体内天然抗凝蛋白, 隶属于丝氨酸蛋白酶抑制物家族成员, 多项研究表明, 炎症因子与肾脏氧合, 代谢, 炎症和功能之间存在关联, 这些因子促进白细胞聚集, 可能导致肾脏炎症, ATIII 丝氨酸蛋白酶抑制剂不仅代表体内主要的凝血因子抑制剂, 而且还表现出许多临床抗炎特性, 包括弥散性血管内凝血和脓毒症, 有研究表明 ATIII 对 AKI 的预测因子[曲线下面积(AUC) - 接受操纵者特征(ROC) = 0.729; 灵敏度 0.700; 特异性为 0.714]。ATIII (AUC-ROC = 0.681; 灵敏度, 0.802; 特异性, 0.542)在预测生存率方面的准确性处于中等水平。然而, ATIII 血清水平能够准确预测入院 ICU 的老年脓毒症患者的 AKI 的发生[27]。Yun Xie 等人发表了基于抗凝血酶 III 的脓毒症急性肾损伤预测模型提示 ATIII 的降低与败血症患者的预后密切相关。降低 ATIII 是 S-AKI 的独立危险因素, 也是脓毒症患者死亡率的独立危险因素。降低 ATIII 可以预测 S-AKI。低 ATIII 可预测不良预后[28]。

12. 结论及未来展望

尽管在医疗设施方面取得了重大进展, 但仍然以肌酐为标准, 这项研究强调了关于可用于诊断脓毒症介导的 AKI 的生物标志物的发现, 早期诊断脓毒症急性肾损伤, 以避免多器官衰竭和其他不良后果。因此, 引入新的血清和尿路生物标记物可以在理论上更早诊断和更好地预后, 以期在未来十年增加我们对脓毒症急性肾损伤的提前认知。

参考文献

- [1] Liu, J., Xie, H., Ye, Z., *et al.* (2020) Rates, Predictors, and Mortality of Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Nephrology*, **21**, Article No. 318. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01974-8>
- [2] Balkrishna, A., Sinha, S., Kumar, A., *et al.* (2023) Sepsis-Mediated Renal Dysfunction: Pathophysiology, Biomarkers and Role of Phytoconstituents in Its Management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **165**, Article ID: 115183. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115183>
- [3] Verma, S. and Kellum, J.A. (2021) Defining Acute Kidney Injury. *Critical Care Clinics*, **37**, 251-266. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.11.001>
- [4] Zhang, Y., Zhang, B., Wang, D., *et al.* (2020) Evaluation of Novel Biomarkers for Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Asphyxiated Full-Term Newborns: A Case-Control Study. *Medical Principles and Practice*, **29**, 285-291. <https://doi.org/10.1159/000503555>
- [5] 郭颖, 沈业周, 张俭. 尿 α 1-微球蛋白及尿 n-乙酰- β -d-氨基葡萄糖苷酶对脓毒症急性肾损伤的早期预测价值[J]. 健康研究, 2022, 42(4): 455-460. <https://doi.org/10.19890/j.cnki.issn1674-6449.2022.04.020>
- [6] Umbro, I., Gentile, G., Tinti, F., *et al.* (2016) Recent Advances in Pathophysiology and Biomarkers of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Journal of Infection*, **72**, 131-142. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.11.008>
- [7] de la Varga-Martínez, O., Martín-Fernández, M., Heredia-Rodríguez, M., *et al.* (2022) Influence of Renal Dysfunction on the Differential Behaviour of Procalcitonin for the Diagnosis of Postoperative Infection in Cardiac Surgery. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article No. 7274. <https://doi.org/10.3390/jcm11247274>
- [8] Chun, K., Chung, W., Kim, A.J., *et al.* (2019) Association between Acute Kidney Injury and Serum Procalcitonin Levels and Their Diagnostic Usefulness in Critically Ill Patients. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 4777. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41291-1>
- [9] Gong, C., Jiang, Y., Tang, Y., *et al.* (2022) Elevated Serum Lactic Acid Level Is an Independent Risk Factor for the Incidence and Mortality of Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Chinese Critical Care Medicine*, **34**, 714-720.
- [10] Jia, L., Cui, S., Yang, J., *et al.* (2020) Red Blood Cell Distribution Width Predicts Long-Term Mortality in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury: A Retrospective Database Study. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 4563. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61516-y>
- [11] Ramires, M., Leite, M., Lo, D., *et al.* (2022) Relation between Red Blood Cell Distribution width and Acute Kidney Injury in Patients with Sepsis. *Einstein (São Paulo)*, **20**, eAO6828. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2022AO6828
- [12] 高灵, 张晓光, 李俊, 等. 红细胞分布宽度变化对脓毒症相关急性肾损伤发生的预测价值[J]. 福建医科大学学报, 2022, 56(2): 136-142.
- [13] Skrypnyk, N.I., Gist, K.M., Okamura, K., *et al.* (2020) Il-6-Mediated Hepatocyte Production Is the Primary Source of Plasma and Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin during Acute Kidney Injury. *Kidney International*, **97**, 966-979. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.11.013>
- [14] Li, H., Xu, Q., Wang, Y., *et al.* (2020) Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a Biomarker for Predicting High Dose Methotrexate Associated Acute Kidney Injury in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **85**, 95-103. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03980-6>
- [15] Khawaja, S., Jafri, L., Siddiqui, I., *et al.* (2019) The Utility of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a Marker of Acute Kidney Injury (AKI) in Critically Ill Patients. *Biomarker Research*, **7**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s40364-019-0155-1>
- [16] Park, H.S., Kim, J.W., Lee, K.R., *et al.* (2019) Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker of Acute Kidney Injury in Sepsis Patients in the Emergency Department. *Clinica Chimica Acta*, **495**, 552-555. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.06.005>
- [17] Jedynak, M., Siemiatkowski, A., Milewski, R., *et al.* (2019) Diagnostic Effectiveness of Soluble Triggering Receptor

- Expressed on Myeloid Cells-1 in Sepsis, Severe Sepsis and Septic Shock. *Archives of Medical Science*, **15**, 713-721. <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.73090>
- [18] Pan, P., Liu, X., Wu, L., *et al.* (2021) Trem-1 Promoted Apoptosis and Inhibited Autophagy in Ips-Treated hk-2 Cells through the nf- κ b Pathway. *International Journal of Medical Sciences*, **18**, 8-17. <https://doi.org/10.7150/ijms.50893>
- [19] Yuan, Z.K., Fang, F., Liu, C.J., *et al.* (2018) Value of Urine Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 in the Early Diagnosis of Sepsis Associated Acute Kidney Injury. *Chinese Journal of Pediatrics*, **56**, 342-346.
- [20] Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C.L., Gómez, H., *et al.* (2019) Acute Kidney Injury from Sepsis: Current Concepts, Epidemiology, Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Kidney International*, **96**, 1083-1099. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.026>
- [21] Barbosa, J., Silva Júnior, G., Meneses, G.C., *et al.* (2022) Use of Non-Conventional Biomarkers in the Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Preterm Newborns with Sepsis. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, **44**, 97-108. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2020-0222>
- [22] Manrique-Caballero, C.L., Del Rio-Pertuz, G. and Gomez, H. (2021) Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Critical Care Clinics*, **37**, 279-301. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.11.010>
- [23] Sun, T., Qu, S., Huang, T., *et al.* (2021) Rapid and Sensitive Detection of l-fabp for Prediction and Diagnosis of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients by Chemiluminescent Immunoassay. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **35**, e24051. <https://doi.org/10.1002/jcla.24051>
- [24] Oh, D.J. (2020) A Long Journey for Acute Kidney Injury Biomarkers. *Renal Failure*, **42**, 154-165. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1721300>
- [25] Miklaszewska, M., Korohoda, P., Kwinta, P., *et al.* (2013) Early Markers of Acute Kidney Injury in Newborns. *Przegląd Lekarski*, **70**, 19-24.
- [26] Varalakshmi, B., Kiranmyai, V.S., Aparna, B., *et al.* (2020) Plasma Osteopontin Levels in Patients with Acute Kidney Injury Requiring Dialysis: A Study in a Tertiary Care Institute in South India. *International Urology and Nephrology*, **52**, 917-921. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02417-x>
- [27] Xie, Y., Tian, R., Jin, W., *et al.* (2020) Antithrombin III Expression Predicts Acute Kidney Injury in Elderly Patients with Sepsis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **19**, 1024-1032. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8305>
- [28] Xie, Y., Zhang, Y., Tian, R., *et al.* (2021) A Prediction Model of Sepsis-Associated Acute Kidney Injury Based on Antithrombin III. *Clinical and Experimental Medicine*, **21**, 89-100. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00656-x>