

多种炎症标志物预测脓毒症相关急性肾损伤研究进展

边星苹, 张 丽

新疆医科大学第一附属医院肾脏病中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月13日; 录用日期: 2023年12月7日; 发布日期: 2023年12月15日

摘 要

在重症病房中, 脓毒症是一种常见的疾病, 而在由脓毒症所导致的多脏器功能衰竭中, 急性肾损伤(AKI)较为常见, 而其对于患者生存状况的影响和打击也不容小觑, 脓毒症和急性肾损伤二者相互促进, 因此尽早识别脓毒症相关急性肾损伤的发生, 尽早行干预治疗以提高患者生存率及生活质量则尤为重要。为达到此目标, 有多种炎症标志物发挥了巨大作用。它们不仅能预测脓毒症相关肾损伤的发生, 甚至还与其预后相关, 本文即对以上内容做文献综述。

关键词

炎症标志物, 脓毒症, 急性肾损伤

Research Progress on Predicting Sepsis Related Acute Kidney Injury Using Multiple Inflammatory Markers

Xingping Bian, Li Zhang

Kidney Disease Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 13th, 2023; accepted: Dec. 7th, 2023; published: Dec. 15th, 2023

Abstract

Sepsis is a common disease in intensive care units, and acute kidney injury (AKI) is more common in multiple organ failure caused by sepsis. Its impact and impact on patient survival cannot be underestimated. Sepsis and acute kidney injury promote each other, so early identification of sep-

sis related acute kidney injury occurs, and early intervention therapy is particularly important to improve patient survival and quality of life. To achieve this goal, various inflammatory markers have played a significant role. They can not only predict the occurrence of sepsis related kidney injury, but also be related to its prognosis. This article will provide a literature review on the above content.

Keywords

Inflammatory Markers, Sepsis, Acute Kidney Injury

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

脓毒症在重症病房中是一种常见而又复杂的疾病, 其可由各种感染引起机体反应失调, 该过程还经常导致广泛的组织损伤和多脏器功能衰竭。由于其累及的器官多、因此大部分患者常常有病情重、疾病变化快、死亡率高、预后差、医护人员救治难等多种问题。脓毒症可导致多种脏器功能紊乱, 其中脓毒症相关急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, S-AKI)近年来逐渐被人们所关注, S-AKI 即为由脓毒症引起急性肾脏功能受损, 进而出现血肌酐升高、少尿甚至无尿等症状。一项荟萃分析显示[1]脓毒症是危重症患者出现急性肾损伤最常见的病因, 大概见于 40%~50% 的患者, 而在此之中脓毒症休克引起的急性肾损伤的发病率及死亡率最高。目前最新的对于急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的定义为[2]: 48 h 内血肌酐升高大于 26.5 $\mu\text{mol/L}$, 或 7 天内血肌酐升高达基线值的 1.5 倍, 或者每小时尿量小于 0.5 mL/kg, 持续 6~12 h。因此, 若在脓毒症基础上并发 AKI 即可诊断为 S-AKI。

现阶段对于 S-AKI 的治疗包括控制感染、液体复苏、连续性血液净化等, 以保证患者炎症状态尽早消退及肾脏功能避免进一步受损。在重症病房的患者中, 大约有 35% 的患者会出现 AKI, 其中超过 50% 的 AKI 患者其病因为脓毒症和脓毒症休克, S-AKI 的死亡率在 20.9% 至 56.8% 之间, 具体则取决于脏器损伤的程度[3]。既往有研究表明 AKI 不仅会加重脓毒症的病程, 同时也是脓毒症发展的诱发因素[4], AKI 后发生脓毒症的患者的院内死亡率显著高于住院期间未发生脓毒症的患者(44% vs. 21%) [5]。例如一项研究表明, 有大约 45% 的造影剂相关 AKI 的死亡患者在 AKI 的基础上并发了脓毒症[6]。还有一项研究表明与未发生 AKI 的患者相比, 心血管手术后发生 AKI 的患者感染水平显著较高(59% vs. 24%, $p > 0.001$) [7]。由此, 早期识别并预测 S-AKI 的发生至关重要。传统观点认为 S-AKI 可能与血流因素(如肾血流灌注不足、肾内血流再分布等)有关[8], 并将治疗重点放在维持血压、补充血容量上, 但在一些动物实验中表明严重脓毒症或脓毒性休克时整体肾脏血流量及髓质的血流量呈增加状态。还有一项临床试验表明, 即使在肾血流量正常的情况下仍可发生 S-AKI [9]。由此可见, 肾脏的血流因素可能并不是发生 S-AKI 的决定因素, 随着对 S-AKI 研究的不断进展, 炎症反应导致的氧化应激及炎症介质对肾小管上皮细胞的损伤引起了人们的广泛关注, 而在此之中, 一些炎症相关标志物在预测 S-AKI 的发生中起到了至关重要的作用, 因此本文将对于 S-AKI 炎症相关标志物的研究进展做一综述。

2. 血清淀粉样蛋白 A (Serum Amyloid A, SAA)

SAA 是一种由肝脏细胞合成的特殊蛋白, 在机体受到如炎症反应等的打击时, 肝脏会处于应激状态,

合成大量的 SAA, 其以高密度脂蛋白作为载体、通过血液转运到达肝外组织等靶器官而发挥作用[10]。在感染早期, 就可检测到 SAA 的升高, 而在炎症末期及炎症消散时, SAA 浓度随即下降。有研究表明 SAA 的作用与其浓度有一定的关系, 当组织中 SAA 浓度较低时(10~100 ng/mL), SAA 将促进炎症发生; 当组织中 SAA 浓度较高时(≥ 1000 ng/mL), SAA 则有着抗菌和抗病毒的活性[11] [12]。甚至有研究发现 SAA 不仅在细菌感染时可快速升高, 在病毒、支原体甚至真菌感染中仍有着较好的优势, 可弥补传统指标如 C 反应蛋白、降钙素原等敏感性的不足[13]。因此在一些对于 S-AKI 的预测的相关研究中可见相较于单个指标, SAA 联合 C 反应蛋白或降钙素原有着更好的预测能力。

3. 钙卫蛋白(Calprotectin, CP)

CP 是一种来源于中性粒细胞和单核细胞的蛋白, CP 广泛分布于人体细胞、组织及体液中, 在血清、粪便等标本中均可检测到, 且不同部位 CP 的含量各不相同[14]。在脓毒症时, CP 表达水平可明显升高(正常人的血清 CP 浓度通常低于 1 $\mu\text{g/mL}$, 发生脓毒症时可升高 100 倍) [15]。多项体外实验、动物实验与临床研究均证明, 在细菌感染早期, 患者血清 CP 水平即开始增加, 且在脓毒症全程一直处于较高水平, 明显高于病毒感染与健康对照者[16] [17]。有研究发现 CP 水平升高, 还可预测 S-AKI 的发生以及严重不良事件的严重程度[18] [19]。不仅如此, 国内有研究对比了血 CP 和尿 CP 对 S-AKI 的预测效能, 其结果显示尿 CP 对于 SAKI 的预测更有意义, 且取材方便, 安全无创, 更值得在临床上推广应用[20]。

4. 白细胞介素-18 (IL-18)

IL-18 为单核巨噬细胞分泌的一种促炎因子, 能够诱导淋巴细胞增殖, 参与炎症级联反应和肾脏炎性损伤, 当身体暴露于各种内源性和外源性刺激时将激活炎症小体。募集的半胱天冬酶-1 在细胞中被激活, 在质膜内侧裂解产生 IL-18 前体, 并形成成熟的 IL-18 分子, 之后将它们释放到细胞外, 可促进炎症反应发生并直接快速的激活免疫系统, 脓毒症可刺激淋巴细胞大量合成并释放 IL-18, 形成多种细胞因子调节的暴发性炎症反应, 引起肾脏缺血再灌注损伤, 导致肾小管毛细血管微循环障碍而诱发 AKI [21]。一项基于小鼠的研究表明, 炎症过程发生时 IL-18 在小鼠的体内增加, 诱导小鼠肾小管上皮细胞的凋亡[22]。还有研究表明[23]尿 IL-18 水平对缺血性 AKI 更具特异性, 不受慢性肾损伤, 尿路感染或肾毒性损伤的影响。这对于标本留取及减少患者损伤有着重要影响。

5. 白细胞介素-17 (IL-17)

IL-17 是 Th17 细胞的分泌物, 可能对脓毒症合并 AKI 的早期预测有一定的价值。IL-17 是淋巴细胞分泌的特征性细胞因子, 可通过核因子 κB 信号途径发挥致炎作用, 参与抗感染免疫和介导炎症反应过程。脓毒症时, 机体炎症介质释放过度, 导致免疫反应失控, 多种炎症因子参与其中, IL-17 表达增高会增大 AKI 的发生风险[24]。国内一项研究[25]表明 IL-17 可预测脓毒症患者是否并发 AKI, 且对于 S-AKI 有着早期诊断的作用。许英珠等[26]的研究联合了 IL-17 及 IL-18 对脓毒症急性肾损伤进行预测, 其结果表明 IL-17 有着更好的预测效能, 且其水平与病情严重程度呈正相关。但目前对于 IL-17 预测脓毒症急性肾损伤的研究尚偏少, 其预测效能仍需进一步检测。

6. 中性粒细胞/淋巴细胞比值(Neutrophil/Lymphocyte Ratio, NLR)

在急性全身炎症反应中, 患者体内的中性粒细胞会因炎症而增多, 并伴有淋巴细胞的减少, 由此 NLR 升高, 这是患者体内免疫系统的急性变化。有研究表明 NLR 数值越高, 则炎症状态越不平衡, 并且 NLR 可作为预测感染、心血管疾病、脓毒症、炎性疾病和癌症等患者预后不良的可靠指标[27]。在有关急性胰腺炎导致 AKI 的相关研究中[28], NLR 联合其他经典炎症指标(如 C 反应蛋白、降钙素原等)有着较好的

预测价值。还有一些研究表明, 在入院时测得的 NLR 甚至可作为 S-AKI 危险分层的潜在因素。

7. 血小板/淋巴细胞比值(Platelet/Lymphocyte Ratio, PLR)

血小板中富含丰富的促炎因子, 在脓毒症中, 可通过炎症、凝血级联反应的触发、内皮细胞的损伤这三个方面激活血小板, 激活后的血小板可通过与病原体的相互作用而得到进一步的刺激, 其还可直接调控淋巴细胞及中心粒细胞的活动, 使各种趋化因子和黏附分子聚集在损伤或感染部位[29]。因此, 在炎症反应过程中, PLR 会随着炎症的严重程度而升高, PLR 也成为很重要且较新颖的炎症标志物。国外一项研究[30]证实 NLR、PLR 在胆石症引起的急性胰腺炎中器官衰竭的独立预测因子。在一些有关 SAKI 的研究中[28] [31], PLR 可作为 S-AKI 的独立预测因子, 其有较好的敏感度和特异性, 为早期检测脓毒症患者是否发生 AKI 提供了有效预测, 而当 NLR 与 PLR 联合预测 S-AKI 时, 其效能较单个指标有所提升。

8. C 反应蛋白/白蛋白比值(C-Reactive Protein/Albumin Ratio, CAR)

CAR 是 C 反应蛋白和血清白蛋白的比值, 在严重感染中, 机体不仅只处于炎症状态, 同时还会伴随一些营养消耗。因此 CAR 将二者结合起来, 从炎症及营养两个维度评价机体感染状态。有研究[32]表明, 该比值在反应患者炎症程度和进展方面优于单独的 C 反应蛋白和血清白蛋白。Esat Taylan [33]等人的研究表明, 相较于其他指标 CAR 对于胰腺炎导致的 AKI 也有较好的预测效能。国外有一些研究[34]表明, CAR 对脓毒症急性患者 90 天死亡率也有一定的预测作用。Liu [35]等人的研究表明较高水平的 CAR 可作为 AKI 患者死亡的独立预测因子。

综合以上研究, 炎症标志物在预测脓毒症是否并发 AKI 中有着举足轻重的作用, 且一些炎症标志物的获取较为简便, 基层临床也易获取及完善, 不需耗费较多人力、财力, 且其可联合临床常见指标提高预测效能, 可早期防治 S-AKI、挽救患者生命、改善预后、提高生存率, 这对于普通患者来说更有优势。目前, 新型炎症标志物及相关衍生物、免疫位点等仍在研究中, 相信之后会发现更多“物美价廉”的生物标志物, 为提高脓毒症急性肾损伤预测效能及降低患者住院率、死亡率等做出更大的贡献。

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] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [3] Parmar, A., Langenberg, C., Wan, L., *et al.* (2009) Epidemiology of Septic Acute Kidney Injury. *Current Drug Targets*, **10**, 1169-1178. <https://doi.org/10.2174/138945009789753183>
- [4] Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C.L., Gomez, 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>
- [5] Mehta, R.L., Bouchard, J., Soroko, S.B., *et al.* (2011) Sepsis as a Cause and Consequence of Acute Kidney Injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Medicine*, **37**, 241-248. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2089-9>
- [6] Levy, E.M., Viscoli, C.M. and Horwitz, R.I. (1996) The Effect of Acute Renal Failure on Mortality. A Cohort Analysis. *JAMA*, **275**, 1489-1494. <https://doi.org/10.1001/jama.275.19.1489>
- [7] Thakar, C.V., Yared, J.P., Worley, S., *et al.* (2003) Renal Dysfunction and Serious Infections after Open-Heart Surgery. *Kidney International*, **64**, 239-246. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00040.x>
- [8] Kuwabara, S., Goggins, E. and Okusa, M.D. (2022) The Pathophysiology of Sepsis-Associated AKI. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **17**, 1050-1069. <https://doi.org/10.2215/CJN.00850122>

- [9] Brenner, M., Schaer, G.L., Mallory, D.L., *et al.* (1990) Detection of Renal Blood Flow Abnormalities in Septic and Critically Ill Patients Using a Newly Designed Indwelling Thermodilution Renal Vein Catheter. *Chest*, **98**, 170-179. <https://doi.org/10.1378/chest.98.1.170>
- [10] 罗涛, 雷蕾, 蒋瑾瑾. SAA 在固有免疫防御感染中的作用机制[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(12): 1533-1536.
- [11] Gouwy, M., De Buck, M., Portner, N., *et al.* (2015) Serum Amyloid A Chemoattracts Immature Dendritic Cells and Indirectly Provokes Monocyte Chemotaxis by Induction of Cooperating CC and CXC Chemokines. *European Journal of Immunology*, **45**, 101-112. <https://doi.org/10.1002/eji.201444818>
- [12] De Buck, M., Berghmans, N., Portner, N., *et al.* (2015) Serum Amyloid A1alpha Induces Paracrine IL-8/CXCL8 via TLR2 and Directly Synergizes with This Chemokine via CXCR2 and Formyl Peptide Receptor 2 to Recruit Neutrophils. *Journal of Leukocyte Biology*, **98**, 1049-1060. <https://doi.org/10.1189/jlb.3A0315-085R>
- [13] Akin, H., Akalin, H., Budak, F., *et al.* (2015) Alterations of Serum Cytokine Levels and Their Relation with Inflammatory Markers in Candidemia. *Medical Mycology*, **53**, 258-268. <https://doi.org/10.1093/mmy/myu084>
- [14] 高榕悦, 韩玉珍, 李文雄, 等. 钙卫蛋白与脓毒症关系研究进展[J]. 中国急救医学, 2022, 42(1): 87-91.
- [15] Kang, K.Y., Woo, J.W. and Park, S.H. (2014) S100A8/A9 as a Biomarker for Synovial Inflammation and Joint Damage in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **29**, 12-19. <https://doi.org/10.3904/kjim.2014.29.1.12>
- [16] Lipcsey, M., Hanslin, K., Stalberg, J., *et al.* (2019) The Time Course of Calprotectin Liberation from Human Neutrophil Granulocytes after *Escherichia coli* and Endotoxin Challenge. *Innate Immunity*, **25**, 369-373. <https://doi.org/10.1177/1753425919848476>
- [17] Thames, B.E., Barr, J.W., Suchodolski, J.S., *et al.* (2019) Prospective Evaluation of S100A12 and S100A8/A9 (Calprotectin) in Dogs with Sepsis or the Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **31**, 645-651. <https://doi.org/10.1177/1040638719856655>
- [18] Gao, S., Yang, Y., Fu, Y., *et al.* (2015) Diagnostic and Prognostic Value of Myeloid-Related Protein Complex 8/14 for Sepsis. *The American Journal of Emergency Medicine*, **33**, 1278-1282. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.06.025>
- [19] Zhang, L.N., Wang, X.H., Wu, L., *et al.* (2016) Diagnostic and Predictive Levels of Calcium-Binding Protein A8 and Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 6 in Sepsis-Associated Encephalopathy: A Prospective Observational Study. *Chinese Medical Journal (England)*, **129**, 1674-1681. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.185860>
- [20] 钱骏, 徐建如, 葛志华, 等. 血、尿钙卫蛋白对脓毒症患者并发急性肾损伤的早期诊断价值[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(22): 133-134.
- [21] Wang, C., Zhang, J., Han, J., *et al.* (2017) The Level of Urinary IL-18 in Acute Kidney Injury after Cardiopulmonary Bypass. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **14**, 6047-6051. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5317>
- [22] Malik, A. and Kanneganti, T.D. (2017) Inflammasome Activation and Assembly at a Glance. *Journal of Cell Science*, **130**, 3955-3963. <https://doi.org/10.1242/jcs.207365>
- [23] Hawkins, R. (2011) New Biomarkers of Acute Kidney Injury and the Cardio-Renal Syndrome. *The Korean Journal of Laboratory Medicine*, **31**, 72-80. <https://doi.org/10.3343/kjlm.2011.31.2.72>
- [24] 陈贵艳, 张鹏飞, 周大鹏, 等. 白介素-17 及降钙素原与脓毒症的相关性研究[J]. 河北医学, 2016, 22(11): 1850-1852.
- [25] 王志高, 唐雯, 张大权, 等. 白细胞介素-17 水平对脓毒症患者发生急性肾损伤的预测价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(1): 48-51.
- [26] 许英珠, 文晓宏, 卢运生. 血清 IL-17、IL-18 联合检测对脓毒症并发急性肾损伤的诊断价值[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(12): 2884-2889.
- [27] Zahorec, R. (2017) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. Sixteen-Year-Long History since Publication of Our Article in Bratislava Medical Journal. *Bratislavské Lekárske Listy*, **118**, 321-323. https://doi.org/10.4149/BLL_2017_062
- [28] 李平, 王东, 代小雨, 等. NLR 和 PLR 以及 CAR 联合血清胱抑素 C 对急性胰腺炎合并急性肾损伤的预测价值[J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(9): 592-596.
- [29] Koupousova, M., Clancy, L., Corkrey, H.A., *et al.* (2018) Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis. *Circulation Research*, **122**, 337-351. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310795>
- [30] Cho, S.K., Jung, S., Lee, K.J., *et al.* (2018) Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio Can Predict the Severity of Gallstone Pancreatitis. *BMC Gastroenterology*, **18**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0748-4>
- [31] 王猛. 血小板与淋巴细胞比值和单核细胞与淋巴细胞比值预测脓毒症患者发生急性肾损伤的价值[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2021.

-
- [32] Seringec, A.N., Yildirim, C.G., Gogebakan, H., *et al.* (2019) The C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Complete Blood Count Parameters as Indicators of Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis. *Medical Science Monitor*, **25**, 1401-1409. <https://doi.org/10.12659/MSM.912495>
- [33] Ugurlu, E.T. and Tercan, M. (2022) The Role of Biomarkers in the Early Diagnosis of Acute Kidney Injury Associated with Acute Pancreatitis: Evidence from 582 Cases. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*, **29**, 81-93. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2022.60879>
- [34] Ranzani, O.T., Zampieri, F.G., Forte, D.N., *et al.* (2013) C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts 90-Day Mortality of Septic Patients. *PLOS ONE*, **8**, e59321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059321>
- [35] Liu, B. and Lv, D. (2023) Prognostic Value of C-Reactive Protein to Albumin Ratio for Mortality in Acute Kidney Injury. *BMC Nephrology*, **24**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03090-9>