

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.16.036

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200320.1951.007.html\(2020-03-23\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200320.1951.007.html(2020-03-23))

AKI 向 CKD 转变的生物标志物的研究进展*

李 凡 综述, 乔 晞[△] 审校

(山西医科大学第二医院肾内科/山西省肾脏病研究所/山西医科大学肾脏病研究所, 太原 030001)

[摘要] 慢性肾脏病(CKD)是严重威胁人类健康的全球性公共卫生问题,急性肾损伤(AKI)是CKD发生、发展的重要危险因素。目前发现一些生物标志物与AKI向CKD转变相关,因此,监测有AKI病史的患者的生物标志物对于预防其向CKD转变至关重要。该文对AKI向CKD转变的常见生物标志物,如肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)、肾损伤分子-1(KIM-1)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、尿清蛋白(UALB)等作一综述。

[关键词] 急性肾损伤;肾功能不全,慢性;生物标记

[中图分类号] R692.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)16-2762-05

Advances in biomarkers for the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease*

LI Fan, QIAO Xi[△]

(Department of Nephrology, the Second Hospital of Shanxi Medical University/Shanxi Kidney Disease Institute/Kidney Disease Institute of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[Abstract] Chronic kidney disease (CKD) has become a global public health problem, which seriously threatens human's health, acute kidney injury (AKI) is considered to be an important risk factor for CKD. A variety of biomarkers associated with AKI-CKD transition were found in recent years, therefore, monitoring the biomarkers of the patients with AKI is critical to prevent the transition to CKD. This article reviews the progress about the common biomarkers of AKI-CKD transition, such as liver-type fatty acid binding protein (L-FABP), kidney injury molecule-1 (KIM-1), neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), and urinary albumin (UALB).

[Key words] acute kidney injury; renal insufficiency, chronic; biomarkers

近年来的研究表明,急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)“康复”的患者患慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的风险明显增加^[1],有学者认为AKI是CKD的独立危险因素^[2]。因此,监测有AKI病史的患者,对于预防其向CKD转变至关重要。随着新兴技术的应用发现了一批新型生物标志物,其时效性及灵敏度常优于传统的血清肌酐检测,可以早期、无创、简便地识别肾脏病变,预测疾病进展,改善预后。

各种肾脏病的早期就可出现肾小管间质炎性改

变^[3],而AKI的主要原因之一为肾脏缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)^[4],其常见的损伤靶点是肾间质,可导致毛细血管破坏和稀疏^[5];而毛细血管稀疏可加重肾小管缺氧,进一步损伤肾小管上皮细胞,最终导致肾小管间质纤维化^[6],和其他多种因素共同参与了AKI向CKD转变的进展。AKI后尿液中的肾小管标记物可反映AKI后慢性肾小管间质损害的程度,对监测AKI向CKD进展有价值^[7],是预测AKI向CKD转变的有效工具^[8]。本文将对肝型脂肪酸结合蛋白(liver-type fatty acid binding

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81970643);山西省留学回国人员科技活动择优资助项目(2017-29)。 作者简介:李凡(1991-),在读硕士研究生,主要从事肾脏疾病研究。 △ 通信作者, E-mail: qiaoxi7347@126.com。

protein, L-FABP)、肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)、尿清蛋白(urinary albumin, UALB)等常用生物标志物,特别是尿生物标志物的生理学特性、作用及其在 AKI 向 CKD 进展过程中的意义作一综述。

1 L-FABP

1.1 生理学特性

20 世纪科学家在肠黏膜细胞质中发现了脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding protein, FABP)。L-FABP 分子质量为 14×10^3 , 是脂肪酸结合蛋白超家族中的一员。在长链脂肪酸的摄取、转运、代谢调节、能量代谢、过氧化物酶体氧化、促进跨膜转运等方面发挥作用^[9]。L-FABP 主要存在于胃、结肠、胰腺、肝脏、心肌、肾脏等组织中^[10]。近年来, L-FABP 在肾脏疾病中的预测和预后价值受到广泛关注, 目前认为是一种肾脏保护因子^[7], 与脂肪酸结合促进脂肪酸的代谢, 有利于减轻氧化应激。

1.2 检测价值

尿 L-FABP 是反映肾小管缺氧/缺血和间质损伤程度的高度灵敏的生物标志物^[11]。AKI 后期尿 L-FABP 水平持续增高, 能反映 AKI 后慢性肾小管间质损害程度, 可用于临床监测 AKI 后持续的肾损伤^[7]。ICHIKAWA 等^[7]测定了不同缺血时间恢复灌注的 IRI 小鼠在 20 d 后血清肌酐与尿 L-FABP 水平, 发现 L-FABP 可早期识别肾损伤, 且 IRI 后尿 L-FABP 水平与肾小管间质损伤程度密切相关。因此, 尿 L-FABP 可预测 AKI 进展, 并对 AKI 向 CKD 转变有潜在预测作用^[12]。

1.3 肾脏保护作用

AKI 时, 肾脏血流量减少, 肾组织缺氧使局部氧化应激增强, 产生大量的活性氧在脂质代谢过程中介导细胞质与细胞膜成分过氧化, 脂质过氧化产物积聚在近端肾小管中, 损伤肾小管。研究显示, 抗氧化治疗能抑制肾间质纤维化^[13]。L-FABP 具有抗氧化作用, 在 AKI 后立即升高, 并持续上升, 将多余的不饱和脂肪酸和脂质过氧化产物结合在其 β 片状结构口袋中, 并转移至肾小管腔, 阻断 IRI^[10], 再与细胞毒性物质一起排泄至尿液中, 减轻肾间质损伤^[14]。

L-FABP 对 AKI 后持续的肾损伤有监测作用, 参与 AKI 向 CKD 进展过程中的损伤修复。但其在肾脏疾病中的作用机制尚不完全清楚, 尿 L-FABP 的诊断效能亦不明了, 可能受既往早期糖尿病肾病、非糖尿病慢性肾病、多囊肾等影响; 同时 L-FABP 在人

体其他器官也有表达, 目前对合并如肝脏病变等其他分泌 L-FABP 的器官病变时的诊断意义尚不明确, 故还需要更多的研究来阐明。

2 KIM-1

2.1 生理学特性

KIM-1 是一种新的 I 型跨膜糖蛋白, 也是一种磷脂酰丝氨酸受体, 主要在近端肾小管上皮细胞中表达。已经鉴定出 KIM-1a 和 KIM-1b 这 2 个 KIM-1 同源基因, 肾脏表达的主要是 KIM-1b^[15]。健康大鼠肾脏或尿液中几乎检测不到 KIM-1 基因或蛋白质的表达, 但肾脏损伤后其表达增强, 参与肾小管上皮细胞的早期损伤、修复和肾间质纤维化过程^[15]。

2.2 检测价值

KIM-1 除可以早期诊断 AKI 外, 还可以检测 CKD 早期损伤, 且可在肾间质纤维化的发展中预测肾脏疾病的进展。有研究显示, AKI 后慢性期 KIM-1 水平持续性增高与慢性肾小管间质损害指标相关^[7]。在上皮细胞中持续表达直至细胞损伤完全修复, 对肾脏损伤的反映是从头表达的, 还可预测 CKD 向终末期肾脏疾病的进展^[16]。相关动物实验表明, KIM-1 持续表达是提示 AKI 向 CKD 转变的有效生物标志物, 同时有助于判断肾脏纤维化的严重程度^[17]。KO 等^[17]对 IRI 后肾脏修复过程中基因表达分析发现, AKI 后期表达最高的基因之一——甲型肝炎病毒细胞受体基因编码 KIM-1, 其表达丰度在缺血侧肾组织中明显高于对侧健康肾脏, 故推断 KIM-1 参与肾脏 IRI 后修复, 可作为判断 AKI 向 CKD 转变生物标志物。

2.3 肾脏保护作用

KIM-1 参与肾脏病理损伤及修复过程。AKI 后肾脏修复不良且持续存在炎性反应, 近端肾小管上皮细胞中的 KIM-1 分子表达上调。而 KIM-1 具有吞噬特性, 可介导损伤组织的细胞结合并吞噬凋亡或坏死细胞, 抑制促炎因子活化^[18]。哈佛大学医学院 Bonventre 实验室也发现, 大鼠 AKI 发生后, KIM-1 能够促使肾小管上皮细胞向“半专业”吞噬细胞转化, 从而清除凋亡细胞和坏死组织碎片, 促进肾小管上皮细胞再生及肾小管重构^[19-20]。故 KIM-1 分子表达上调, 减轻肾脏损伤, 有助于改善 AKI 预后, 抑制 AKI 向 CKD 转变。

但有人认为 KIM-1 在血液中的持续性高表达意味着肾小管损伤, 会促进炎症和纤维化的发生, 参与 CKD 的进展。研究显示 KIM-1 基因突变的小鼠体内 KIM-1 表达减弱, 可降低炎症及纤维化程度^[21]。陈

国纯^[19]建立了肾小管上皮细胞条件性过表达 KIM-1 蛋白的转基因小鼠 KIM-1REC-tg 小鼠,发现 KIM-1REC-tg 小鼠表现 CKD 的多种并发症,具有 CKD 进行性发展的典型表现。同时,肾小管上皮细胞也条件性表达 KIM-1,诱导了肾脏炎性损伤及纤维化。

KIM-1 是肾小管损伤的一个特异和灵敏的生物标志物。持续存在于损伤肾组织中,且与肾间质损害的严重程度相关,故动态监测该指标变化可协助判断 AKI 向 CKD 转变,但 KIM-1 对于肾脏纤维化过程的作用观点不一,还需进一步深入研究。

3 NGAL

3.1 生理学特性

NGAL 又称人脂质运载蛋白 2,是一种 25×10^3 的耐受蛋白酶的分泌型多肽。以多种结构形式存在,包括单体、同源二聚体、异源二聚体,其中受损的肾小管上皮细胞分泌的主要是单体^[22]。在前列腺、乳腺、胃、气管、肺、肝和肾等成人多种组织中均存在^[23-24]。与脂代谢紊乱、炎症趋化、免疫应答、肿瘤的发生与发展密切相关,还可以充当生长因子调节细胞凋亡与分化,诱导成人肾脏上皮细胞形成^[25]。NGAL 几乎不受性别、种族等影响,在正常肾组织分泌量极少,而当外界伤害刺激肾组织时,肾小管上皮细胞分泌 NGAL 增加,作为一种基体保护机制,参与急性应激,避免肾脏组织受到炎细胞的侵害。

3.2 检测价值

血浆 NGAL 会在 RIFLE 标准的 48 h 前升高,从而可早期诊断 AKI^[26]。NGAL 与慢性肾损伤有关,有研究表明,编码 NGAL 的基因脂钙蛋白 2 在 AKI 后期高表达,得出 NGAL 在 AKI 后期呈升高状态^[17]。其他研究也证实 AKI 向 CKD 转变期间 NGAL 持续增加^[27]。同时,肾损伤时尤其是肾小管损伤时,尿 NGAL 检测的意义更大,与 AKI 进展及向 CKD 进展相关^[17],对肾小管间质损伤程度,尤其是早期损伤具有评估价值^[28]。

尿 NGAL 检测在 AKI 向 CKD 进展过程中升高有提示意义,可作为判断 AKI 向 CKD 转变生物标志物,且根据其浓度值可评估严重程度、判断预后。但不同检测指标参考值范围不同,作为一个新的反映肾损伤的生物学标志物,其检测的标准化势在必行,但仍需要进一步验证 NGAL 预测和评估的效能及临界值。

3.3 肾脏保护作用

NGAL 对缺血介导的小鼠肾小管损伤有保护作用。当发生 AKI 时,肾小管上皮细胞分泌 NGAL 增

加,通过参与肾单位肾间充质细胞向肾小管上皮细胞转化过程、抑制肾纤维化、清除氧自由基以促进肾小管上皮细胞的修复和再生^[29]。在 AKI 向 CKD 转变中,NGAL 可抑制促纤维化因子的表达,提高抗纤维化蛋白的活性,从而在一定程度上抑制肾纤维化,起到对肾脏的保护作用^[23]。血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)是一种肾脏保护酶,诱导 HO-1 上调可抑制氧化应激,减轻肾间质纤维化^[30]。铁载体负载 NGAL (iron-siderophore-loaded NGAL, Holo-NGAL)可上调 HO-1 的活性,保护肾脏免于 IRI 损伤^[31],减轻肾间质纤维化,但具体作用机制待进一步研究。

4 UALB

4.1 生理学特性

清蛋白是重要的血浆蛋白质之一,在健康人尿液中仅含有浓度很低的清蛋白,当疾病发生如缺血或肾毒性物质应用致肾小球滤过膜受到损害时,其通透性发生改变,清蛋白滤过增加,在肾近曲小管被重吸收。当肾小管损伤后,清蛋白的重吸收受到影响,可进入尿液并持续升高,但国内外对于 UALB 的临床应用尚存在争议,近年来被认为是潜在的肾小管损伤标记物^[8]。

4.2 检测价值

UALB 对于监测 AKI、CKD 及糖尿病引起的肾脏损伤有重要的辅助诊断价值,在血清肌酐尚正常的情况下就可能已经出现异常。SUGIMOTO 等^[32]研究发现,在小儿心脏手术后早期进行 UALB 测定,有助于预测 AKI 的发生和疾病的严重程度。同时 AKI 的严重程度与 CKD 及终末期肾脏病的发生密切相关^[1],随着严重程度增加,CKD 的风险上升。有研究证实 ULAB 的变化与终末期肾脏病和死亡风险密切相关^[33],故推测 AKI 急性期的 UALB 水平对 AKI 后向 CKD 转变有间接提示意义。ICHIKAWA 等^[7]和 HISAMICHI 等^[8]发现,AKI 后慢性阶段 UALB 水平持续升高,且升高程度与间质纤维化程度相符,可能预测 AKI 向 CKD 进展。但 COCA 等^[1]比较了不同程度基础蛋白尿的患者中 AKI 与 CKD 或终末期肾脏病的相关性,显示既往存在蛋白尿的 AKI 患者患 CKD 风险(HR=9.7)比没有蛋白尿的 AKI 患者(HR=30.0,95%CI:24.3~37.0)低。

UALB 以往被看作是肾小球损害的标志物,近年来的研究发现,其亦可作为潜在的肾小管损伤标记物。目前认为 AKI 急性期的 UALB 水平可能对 AKI 后向 CKD 转变有提示意义,但尚需进一步研究证实。

5 小 结

综上所述,AKI 是 CKD 发生、发展的独立危险因素,寻找早期、无创、简便、特异性高的生物标志物来监测 AKI 向 CKD 转变,有利于早期识别并采取干预措施改善预后。同时体液生物标志物对于非侵入性诊断方法的开发非常必要,也是未来检查疾病的发展方向。目前认为,L-FABP、KIM-1、NGAL、UALB 等指标的异常可能对 AKI 向 CKD 转变有提示作用,但上述指标缺乏特异性,对于预测临床 AKI 向 CKD 转变的发病率预测及风险评估缺乏相应研究。同时 AKI 向 CKD 转变机制复杂,综合使用生物标志物有利于临床医务工作者更好地判断识别。此外,尿生物标志物在肾病进展中可能具有保护肾脏或加重损害促进 CKD 发生的作用,但具体分子机制还需进一步探索。

参考文献

[1] COCA S G, SINGANAMALA S, PARIKH C R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Kidney Int*, 2012, 81(5): 442-448.

[2] WANG Y, CAI J, TANG C H, et al. Mitophagy in acute kidney injury and kidney repair [J]. *Cells*, 2020, 9(2): 338.

[3] LI H, WANG J, LIU X, et al. MicroRNA-204-5p suppresses IL6-mediated inflammatory response and chemokine generation in HK-2 renal tubular epithelial cells by targeting IL-6R [J]. *Biochem Cell Biol*, 2019, 97(2): 109-117.

[4] FU Y, TANG C, CAI J, et al. Rodent models of AKI-CKD transition [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 315: F1098-F1106.

[5] VENKATACHALAM M A, GENG H, LAN R, et al. Maladaptive repair and AKI to CKD transition [J]. *Comprehen Toxicol*, 2018, 14: 164-188.

[6] ZHAO L, HAN F, WANG J, et al. Current understanding of the administration of mesenchymal stem cells in acute kidney injury to chronic kidney disease transition: a review with a focus on preclinical models [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10: 385.

[7] ICHIKAWA D, KAMIJO-IKEMORI A, SUGAYA T, et al. Utility of urinary tubular mark-

ers for monitoring chronic tubulointerstitial injury after ischemia-reperfusion [J]. *Nephron*, 2018, 4(23): 308-316.

[8] HISAMICHI M, KAMIJO-IKEMORI A, SUGAYA T, et al. Increase in urinary markers during the acute phase reflects the degree of chronic tubulointerstitial injury after ischemia-reperfusion renal injury [J]. *Biomarkers*, 2017, 22(1): 5-13.

[9] MCINTOSH A L, ATSHAVES B P, Martin G G, et al. Effect of liver fatty acid binding protein (L-FABP) gene ablation on lipid metabolism in high glucose diet (HGD) pair-fed mice [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864: 985-1004.

[10] XU Y, XIE Y, SHAO X, et al. L-FABP: a novel biomarker of kidney disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 445: 85-90.

[11] KOSAKI K, KAMIJO-IKEMORI A, SUGAYA T, et al. Incremental short maximal exercise increases urinary liver-type fatty acid-binding protein in adults without CKD [J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2020, 30: 709-715.

[12] GREENBERG J H, ZAPPITELLI M, JIA Y, et al. Biomarkers of AKI progression after pediatric cardiac surgery [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29: 1549-1556.

[13] QIAO X, WANG L, WANG Y, et al. Interleukin-17A inhibits unilateral ureteral obstruction-induced oxidative stress via NADPH oxidase Nox4 and cAMP-dependent mechanisms [J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1): 652-659.

[14] YAMAMOTO T, NOIRI E, ONO Y, et al. Renal I-type fatty acid binding protein in acute ischemic injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(11): 2894-2902.

[15] NTRINIAS T, PAPANOTIRIOU M, BALTA L, et al. Biomarkers in progressive chronic kidney disease. Still a long way to go [J]. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*, 2019, 40: 27-39.

[16] SHUKLA A, RAI M K, PRASAD N, et al. Short-term non-steroid anti-inflammatory drug use in spondyloarthritis patients induces sub-

- clinical acute kidney injury: biomarkers study [J]. *Nephron*, 2017, 135(4): 277-286.
- [17] KO G J, GRIGORYEV D N, LINFERT D, et al. Transcriptional analysis of kidneys during repair from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers of AKI-to-CKD transition[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298(6): F1472.
- [18] 徐亮, 陈星华, 丁国华. 急性肾损伤早期诊断及预后标志物的研究进展[J]. *广西医学*, 2017, 39(2): 238-242.
- [19] 陈国纯. Kim-1 小鼠模型的构建及其肾纤维化机理研究[D]. 长沙: 中南大学, 2011.
- [20] 肖力, 孙林, 刘伏友. 急性肾脏病的病因及发病机制[J/CD]. *中华肾病研究电子杂志*, 2017, 6(6): 252-258.
- [21] HUMPHREYS B D, XU F, SABBISSETTI V, et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9): 4023-4035.
- [22] LI Y M, LI Y, YAN L, et al. Comparison of urine and blood NGAL for early prediction of delayed graft function in adult kidney transplant recipients: a Meta-analysis of observational studies[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 291.
- [23] 王瑞芳, 尹敏, 范卉等. NGAL 及 NGALR 在肾脏纤维化进程中的作用[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(2): 347-350.
- [24] YOUNGMIN K, SUK C Y, DOHERN K, et al. Diagnostic performance of plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and creatinine for acute kidney injury in burn patients: a prospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0199600.
- [25] SANCHO-MARTÍNEZ S M, BLANCO-GOZALO V, QUIROS Y, et al. Impaired tubular reabsorption is the main mechanism explaining increases in urinary NGAL excretion following acute kidney injury in rats[J]. *Toxicol Sci*, 2020, 175(1): 75-86.
- [26] KHAWAJA S, JAFRI L, SIDDIQUI I. The utility of neutrophil gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients[J]. *Biomark Res*, 2019, 7: 4.
- [27] DONG Y, ZHANG Q, WEN J, et al. Ischemic duration and frequency determines AKI-to-CKD progression monitored by dynamic changes of tubular biomarkers in IRI mice[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 153.
- [28] 李晨晨, 张蓓茹, 何平, 等. 尿 KIM-1 和 NGAL 在评估慢性肾脏病肾小管间质损伤中的作用[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(5): 540-545.
- [29] VIRZÍ G M, CLEMENTI A, CRUZ D N, et al. Genomics and biological activity of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in several clinical settings[J]. *Blood Purif*, 2013, 35(1): 139-143.
- [30] QIAO X, WANG L, WANG Y, et al. Intermedin attenuates renal fibrosis by induction of heme oxygenase-1 in rats with unilateral ureteral obstruction[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 232.
- [31] SCINDIA Y, LEEDS J, SWAMINATHAN S. Iron homeostasis in healthy kidney and its role in acute kidney injury [J]. *Semin Nephrol*, 2019, 39(1): 76-84.
- [32] SUGIMOTO K, TODA Y, IWASAKI T, et al. Urinary albumin levels predict development of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective observational study [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(1): 64-68.
- [33] CARRERO, JUAN J, GRAMS M E, et al. Albuminuria changes are associated with subsequent risk of end-stage renal disease and mortality[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(1): 244-251.