

· 综述 ·

脓毒症相关急性肾损伤的生物标志物研究进展

许梦晨, 方建江

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.12.038

【中图分类号】 R692 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)12-1670-04

脓毒症 3.0 将脓毒症解释为由于感染引起的宿主反应失调,进而导致的一系列器官功能障碍,且该病理变化极易对患者的生命造成严重威胁^[1],病情发展迅速且极易恶化,易导致患者短时间内死亡。不同于以往对全身炎症反应和免疫功能失调的局限关注,新定义更强调了机体的多脏器功能障碍^[2],其中急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)为脓毒症十分常见且严重的并发症,也被称为脓毒症相关性急性肾损伤(sepsis associated acute kidney injury, SA-AKI),可在短时间内出现肾功能的快速减退,表现为肾小球滤过率下降、氮质产物潴留和水电解质紊乱,死亡率高,与危重症患者临床结局密切相关。SA-AKI 的发病机制尚未完全明确,一般认为与微循环障碍、线粒体功能障碍和免疫功能紊乱有关^[3]。目前 SA-AKI 的临床诊断仍然基于尿量的减少及血肌酐的升高,然而这些指标仅在肾功能损伤超过 50%时才发生明显变化,具有一定的滞后性,同时尿量会受到利尿剂、血容量及血液净化等多种因素影响,而血肌酐也会因肌肉含量、饮食及药物等多种因素而发生变化,不能及时准确地反映肾脏功能的变化^[4]。本文就 SA-AKI 相关生物标志物作一综述,评估不同生物标志物在该疾病诊断和病情评估中的作用,以及它们对早期诊断和治疗策略中可能的影响。

1 传统生物标志物

C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及血清降钙素原(procalcitonin, PCT)被公认在脓毒症早期诊断中具有重要参考价值,有助于判断脓毒症患者病

情的严重程度。CRP 是目前临床诊疗中使用最广泛的一种由肝脏合成的非特异性炎症标志物,具有激活补体及加强吞噬细胞的吞噬等作用,脓毒症发生时,CRP 可呈上升趋势,但目前尚无明确证据表明其与继发性脏器损伤的相关性。PCT 表达受炎症因子及细菌内毒素等调控,有研究显示,SA-AKI 患者的 PCT 进行性升高与持续性 AKI 发病密切相关^[5]。然而这两者的特异度较低,对准确且有效地识别相关脏器损伤仍有不足。

2 细胞因子

2.1 白细胞介素(IL)-17 IL-17 最初是在转录水平上通过啮齿动物 T 细胞杂交瘤被发现,后被证实存在于 CD4⁺T 细胞中表达,产生 IL-17 的辅助性 T 细胞(Th17 细胞)是 Th1 和 Th2 CD4⁺谱系的一个独特谱系,与 STAT4、STAT6 等传统激活通路相比,Th17 细胞谱系相对独立。在宿主防御方面,IL-17 可在微生物病原体及组织炎症中起到重要作用^[6]。研究发现,适当剂量的外源性 IL-17 可减轻通过盲肠结扎诱导的脓毒症小鼠的致死性炎症反应,提高细菌的清除能力,从而减轻相关脏器如肝脏及肾脏等的损伤,提高小鼠 7 d 存活率^[7]。国内多项研究证明,高 IL-17 水平是脓毒症患者预后不良的风险因子,同时可能与 SA-AKI 的病情严重程度具有相关性^[8-9]。

2.2 IL-18 目前研究认为,炎症小体在炎症反应失控中起到重要作用,可能与 SA-AKI 的发病机制有关^[10]。NLRP3 炎症小体是天然免疫系统的重要组成部分,而 IL-18 则是 NLRP3 炎症小体的下游产物之一^[11]。吴彦立等^[12]一项纳入 51 例脓毒症患者的临床研究发现,血清 IL-18 水平与 SA-AKI 病情的严重程度密切相关,同时联合其他相关标志物及重症评分对评估 SA-AKI 患者预后的敏感度高。

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(2024ZF132)

作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(许梦晨);宁波市医疗中心李惠利医院(方建江)

通信作者: 方建江, Email: fangjianjiang@sina.cn

2.3 IL-35 IL-35 是由调节性 T 细胞合成并分泌的一种细胞因子,通过调控 T 细胞功能等参与机体的免疫应答。有研究发现,IL-35 与 SA-AKI 的病理过程有关,肾小管上皮细胞的凋亡与 IL-35 密切相关,而在该病理过程中,IL-35 可起保护性作用;因此,其可作为其潜在治疗剂^[13]。国内多项临床研究证实,IL-35 与脓毒症患者病情严重程度及预后密切相关^[14-15],但有关其与继发性肾损伤的研究仍较少,有待于大量高质量的研究以进一步探讨。

3 新型生物标志物

3.1 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase associated lipids transport proteins, NGAL) NGAL 主要由中性粒细胞产生,是脂质运载蛋白家族的一员,也是近年来相关研究较多的新型肾脏标志物之一。其具有参与机体免疫应答、促进细胞生长、合成前列腺素等功能,在肾脏中则起到促进肾祖细胞分化和肾损伤修复的作用^[16]。人体处于炎症、感染、肿瘤等病理状态时,NGAL 表达可出现大幅度增加^[17]。发生脓毒症时,患者肾脏血液灌注量可出现明显下降,导致肾脏出现低灌注损伤;另外,肾小管上皮细胞也会因机体产生的炎性因子水平上升,从而产生 NGAL^[18]。国外一项研究显示,AKI 早期阶段血肌酐值尚处于正常范围,与 NGAL 轻度升高患者相比,该指标显著升高的患者临床预后更差^[19]。邓亮等^[20]纳入 124 例脓毒症患者的临床研究发现,NGAL 水平与患者病情严重程度呈显著正相关,对 SA-AKI 的诊断具有重要价值。

3.2 肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)

KIM-1 是一种跨膜糖蛋白,主要出现于 CD4⁺T 细胞和肾近曲小管上皮细胞。正常情况下在健康人肾脏中低表达,当存在缺血再灌注损伤时可升高,肾损伤 48 h 后,近端肾小管上皮细胞中 KIM-1 升高尤为明显^[21]。发生 AKI 时,信号转导因子和转录激活因子 3 发生磷酸化,通过与 KIM-1 启动子的结合,进而促进了 KIM-1 的表达,导致其在尿液中的水平增加,且在患者肾小管上皮细胞修复前,KIM-1 将持续处于高水平状态^[22]。这提示 KIM-1 可作为诊断 SA-AKI 的早期生物标志物之一。张德保等^[18]研究结果显示 KIM-1 对预测脓毒症患者发生 AKI 的 ROC 曲

线下面积 (AUC) 为 0.806,这说明尿液 KIM-1 水平升高可预测 SA-AKI 的发生。

3.3 胱抑素 C(cystatin C, Cys C) Cys C 是一种由有核细胞产生的碱性小分子蛋白质,属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族成员,具有自由通过肾小球滤过膜并且只能通过肾脏清除的特点^[23],可作为判断肾小球滤过率的参考指标^[24-25]。近期一项研究显示^[26],脓毒症患者 Cys C 水平与 SOFA 评分及 CRP、PCT、肌酐水平呈显著相关。Cys C 评估脓毒症患者 30 d 死亡率的 AUC=0.765。另有研究表明,Cys C 可与降钙素原、凝血指标等非肾脏特异性标志物联合检测预测 SA-AKI 的发生,且联合曲线 AUC 较高,并具有较好的灵敏度和特异度,有利于评估 SA-AKI 患者的预后,对早期预防 SA-AKI 的发生具有指导价值^[27]。

3.4 金属蛋白酶组织抑制剂-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2, TIMP-2)和胰岛素样生长因子结合蛋白-7(insulin-like growth factor-binding protein 7, IGFBP-7) 在脓毒症或缺血性肾损伤时,肾小管上皮细胞可出现 G1 期细胞周期阻滞,这是一种细胞保护机制,防止肾功能的损伤进一步加重^[28]。TIMP-2 和 IGFBP-7 均为细胞周期阻滞标志物,可诱导细胞在 G1 期停滞,其中,TIMP-2 主要在肾远端小管上皮细胞中表达,IGFBP-7 则主要在肾近端小管细胞管腔刷状缘表达,目前这两种生物标志物在 SA-AKI 发生时的作用机制尚未完全阐明。国外的一项前瞻性队列研究显示^[29],与非 AKI 患者相比,合并有 AKI 的患者早在第 1 天尿 TIMP-2 指标就显示出相当高的水平,而分别在第 3 和 5 天才出现血肌酐水平升高和尿量减少,TIMP-2 在第 1 天与血肌酐在第 3 天存在显著的相关性,这可能提示尿 TIMP-2 在早期可预测肾脏功能恶化,甚至在血肌酐升高前对 SA-AKI 的发生具有预测作用。早在 2013 年,一项对重症患者的国际性研究提出,可用 TIMP-2 和 IGFBP7 的乘积预测 AKI 的发生,且效果明显优于 NGAL、KIM-1 等生物标志物^[30]。近期国内的一项相关研究显示^[31],尿 IGFBP-7、尿 TIMP-2 及尿 IGFBP-7 联合 TIMP-2 预测脓毒症 AKI 的 AUC 分别为 0.907、0.738 和 0.914。同时,多项研究表明^[32-33],TIMP-2 和 IGFBP7 联合检测对心脏术后脓毒症和 AKI 的预测也具有一定意义。

3.5 肝素结合蛋白 (heparin-binding protein, HBP)

HBP 是中性粒细胞嗜酸颗粒合成的一种丝氨酸蛋白酶分子^[34], 合成后存储于中性粒细胞分泌囊泡及嗜天青颗粒中, 受到刺激后可迅速激活并释放^[35]。多项研究证明, HBP 可用于脓毒症的早期诊断及病情评估。一项纳入 51 例脓毒症患者的研究显示^[36], 生存组的 HBP 水平明显低于死亡组, HBP 预测脓症患者预后的 AUC 为 0.824, HBP 联合 D-二聚体对预测脓症患者预后的灵敏度和特异度分别为 68.42% 和 92.31%。同时, 在继发脏器损伤方面, 一项关于探究 HBP 对脓毒症肾损伤致病机制的小鼠实验中发现, SA-AKI 的小鼠在 24 h 内的 HBP 较前明显上升, 而通过注射肝素抑制 HBP 表达后, 小鼠肾损伤程度可较前减轻^[37]。国外一项纳入 601 例脓毒症或脓毒性休克患者的前瞻观察性研究发现, 血浆 HBP 对 SA-AKI 的预测及诊断具有一定意义, 并优于其他传统生物标志物^[38]。Pajenda 等^[39]研究也支持该结论, 并进一步建立了 23.89 pg/ml 的 HBP 临界值用于 AKI 诊断。此外, HBP 在心脏骤停^[40]、烧伤^[41]及急性重症胰腺炎^[42]等非感染性疾病的病情评估中也具有一定优势。

4 总结

目前尚未出现关于脓毒症有效且独立的生物标志物, 且大多新型标志物的检查费时且昂贵, 故尚未在临床实践中广泛使用。单一的指标或评分对脓毒症患者的病情评估价值有限, 将传统临床指标和多种新型生物标志物联合预测可以早期、准确地识别脓毒症肾损伤^[43], 但目前尚未被证明可以可靠识别脓毒症 AKI 或者判断患者的预后。因此, 还需要更多的临床数据进一步探究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] SALOMÃO R, FERREIRA B L, SALOMAO M C, et al. Sepsis: Evolving concepts and challenges[J]. Braz J Med Biol Res, 2019, 52(4): e8595.
- [3] 栗小茹. 脓毒症相关急性肾损伤的病理生理机制[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2023, 32(4): 383-387.

- [4] 石海敏, 洪浩, 郑君瑶, 等. 单核细胞与淋巴细胞比值和血清肌酐联合预测脓症患者发生急性肾损伤的价值[J]. 中国血液流变学杂志, 2023, 33(2): 202-207.
- [5] 沈侃, 许东伟, 李俊, 等. 动态监测降钙素原对脓毒症急性肾损伤近期恢复预测价值[J]. 医学综述, 2022, 28(11): 2276-2282.
- [6] CHEN K, KOLLS J K. Interleukin-17A (IL17A)[J]. Gene, 2017, 614: 8-14.
- [7] 梁永慧, 关纯, 孟海宁, 等. 白细胞介素-17A 对脓毒症小鼠肝肾损伤及预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35(6): 592-597.
- [8] 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.
- [9] 张鼎昊, 尹雪强, 左雷. 脓症患者血清 IL-1、IL-17 的表达水平及其对预后的影响[J]. 广东医学, 2023, 44(9): 1121-1125.
- [10] DENG H H, CHEN F Z, WANG Y H, et al. The role of activated NLRP3 inflammatory body in acute kidney injury in rats caused by sepsis and NLRP3-TXNIP signaling pathway[J]. Saudi J Biol Sci, 2020, 27(5): 1251-1259.
- [11] FUJIMURA K, KARASAWA T, KOMADA T, et al. NLRP3 inflammasome-driven IL-1 β and IL-18 contribute to lipopolysaccharide-induced septic cardiomyopathy[J]. J Mol Cell Cardiol, 2023, 180: 58-68.
- [12] 吴彦立, 周文杰, 李晓玲, 等. 血清 Nod 样蛋白受体 3、白介素-18 水平与脓毒症急性肾损伤患者病情严重程度相关性[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(4): 484-488.
- [13] YAO F H, ZHANG L, YIN Z, et al. The renal level of a novel cytokine IL-35 is related to sepsis-associated acute kidney injury in mice[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2017, 10(11): 10998-11005.
- [14] 龚志平, 高艳飞, 刘秋霞, 等. 血清 IL-33、IL-35 对老年脓症患者预后的预测价值[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(8): 1859-1861.
- [15] 刘波, 刘晶晶, 郭新成, 等. 补体 C3 和白细胞介素 35(IL-35) 在脓毒症病情判断及预后评估中的价值研究[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(12): 1777-1780.
- [16] MELE A, CERMINARA E, HABEL H, et al. Fluid accumulation and major adverse kidney events in sepsis: A multicenter observational study[J]. Ann Intensive Care, 2022, 12(1): 62.
- [17] IMOTO Y, WAKASAKI A, IZUMIDA K, et al. Analysis of the diagnostic capabilities of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and serum procalcitonin for acute kidney injury at the early stage of critical care intensive care unit admission[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(7): e23852.
- [18] 张德保, 杨爱祥, 夏菲, 等. 血清 NGAL、尿液 KIM-1 及外周血 NLR、RDW 联合检测对脓毒症发生急性肾损伤的预测价值[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(9): 956-961.
- [19] ALMANSA R, ORTEGA A, AVILA-ALONSO A, et al. Quantification of immune dysregulation by next-generation polymerase chain reaction to improve sepsis diagnosis in surgical patients[J]. Ann Surg, 2019, 269(3): 545-553.
- [20] 邓亮, 郭碧君, 邹燕群, 等. 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、血降钙素原及全身免疫炎症指数在脓毒症继发急性肾损伤中表达的临床意义[J]. 实用医院临床杂志, 2023, 20(4): 99-103.
- [21] WEN Y, PARIKH C R. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2021, 58(5): 1-14.

- 354-368.
- [22] RONG J B, TAO X R, LIN Y, et al. Loss of hepatic angiotensinogen attenuates sepsis-induced myocardial dysfunction[J]. *Circ Res*, 2021, 129(5): 547-564.
- [23] 李晓玲,周文杰,邓伟,等.凝血指标联合血清胱抑素 C 对脓毒症急性肾损伤患者预后的预测价值[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(1): 81-85.
- [24] RALIB A M, RAMLY N F, NANYAN S, et al. The utility of the creatinine excretion to production ratio and the plasma creatinine and cystatin C based kinetic estimates of glomerular filtration rates in critically ill patients with sepsis[J]. *Indian J Nephrol*, 2022, 32(6): 600-605.
- [25] LI R, WANG X, ZHAO X Q, et al. Cystatin C level is associated with the recovery of renal function in cancer patients after onset of acute kidney injury[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(2): 2158-2166.
- [26] HU C F, ZHANG Z Y, HOU B, et al. Prognostic value of serum cystatin C in patients with sepsis[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2023, 66(3): 573-576.
- [27] 赵刚,郁红萍,张一凡.降钙素原与 D-二聚体联合胱抑素 C 对老年脓毒症并急性肾损伤患者病情及预后评估的价值分析[J]. *吉林医学*, 2022, 43(8): 2208-2211.
- [28] 徐涛,秦聪,张杰.脓毒性急性肾损伤和急性肺损伤的分子机制及治疗新进展[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(1): 94-100.
- [29] ABOUHADID M A, GAWAD T A A, GEBALY H H E, et al. Urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 as an early predictor for acute kidney injury in critically ill children[J]. *Int J Health Sci (Qassim)*, 2023, 17(4): 22-28.
- [30] KASHANI K, AL-KHAFAJI A, ARDILES T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): R25.
- [31] 郭佩,刘文操,刘燕,等.尿液胰岛素样生长因子结合蛋白-7 与金属蛋白酶组织抑制剂-2 在脓毒症急性肾损伤中的应用价值[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(7): 730-734.
- [32] TAO Y, HESKIA F, ZHANG M J, et al. Evaluation of acute kidney injury by urinary tissue inhibitor metalloproteinases-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7 after pediatric cardiac surgery[J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37(11): 2743-2753.
- [33] LACQUANITI A, CERESA F, CAMPO S, et al. Acute kidney injury and sepsis after cardiac surgery: The roles of tissue inhibitor metalloproteinase-2, insulin-like growth factor binding protein-7, and mid-regional pro-adrenomedullin[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(16): 5193.
- [34] JOHANNESSON E, ERIXON C, STERNER N, et al. Utility of heparin-binding protein following cardiothoracic surgery using cardiopulmonary bypass[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 21566.
- [35] YANG Y, LIU G H, HE Q N, et al. A promising candidate: Heparin-binding protein steps onto the stage of sepsis prediction[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 7515346.
- [36] TANG J, YUAN H, WU Y L, et al. The predictive value of heparin-binding protein and D-dimer in patients with sepsis[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 2295-2303.
- [37] XING L, ZHONGQIAN L, CHUNMEI S, et al. Activation of M1 macrophages in sepsis-induced acute kidney injury in response to heparin-binding protein[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0196423.
- [38] TVERRING J, VAARA S T, FISHER J, et al. Heparin-binding protein (HBP) improves prediction of sepsis-related acute kidney injury[J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1): 105.
- [39] PAJENDA S, FIGUREK A, WAGNER L, et al. Heparin-binding protein as a novel biomarker for sepsis-related acute kidney injury[J]. *PeerJ*, 2020, 8: e10122.
- [40] RISTAGNO G, MASSON S, TIAINEN M, et al. Elevated plasma heparin-binding protein is associated with early death after resuscitation from cardiac arrest[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 251.
- [41] 戚欣欣,刘璐,杨云稀,等.严重烧伤患者休克期肝素结合蛋白的变化及其对人脐静脉血管内皮细胞和中性粒细胞的影响[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2022, 38(2): 147-155.
- [42] KONG D S, LEI Z, WANG Z Y, et al. A novel HCP (heparin-binding protein-C reactive protein-procalcitonin) inflammatory composite model can predict severe acute pancreatitis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9440.
- [43] PEI Y Y, ZHOU G P, WANG P F, et al. Serum cystatin C, kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, klotho and fibroblast growth factor-23 in the early prediction of acute kidney injury associated with sepsis in a Chinese emergency cohort study[J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1): 39.

收稿日期:2024-05-11

(本文编辑:方能)