

· 综述 ·

体外循环后急性肾损伤早期生化标记物的研究进展

孙 鹏(综述), 吉冰洋, 龙 村(审校)

[关键词]: 体外循环; 急性肾损伤; 生化标记物

[中图分类号]: R654.1 [文献标识码]: A [文章编号]: 1672-1403(2012)02-0125-04

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)下心脏直视手术的一种常见并发症。AKI 的发生与患者 ICU 停留时间、住院时间、死亡率有显著的相关性。目前 AKI 的诊断主要依靠术后血清肌酐的变化,但这会明显延误 AKI 的诊断,使患者 CPB 心脏手术后透析的使用率增加,急性肾功能衰竭的发生率升高,患者死亡率升高。而早期诊断 CPB 后 AKI 可有效的抑制肾脏内皮功能不全、局部氧供不足、全身炎症反应以及肾小管损伤。所以,临床上亟待于寻找能够早期诊断 CPB 后 AKI 的生化标记物,以利于及早的诊断和治疗。

1 AKI 的定义

目前国际上大多沿用两种急性肾损伤的分类标准:RIFLE(Risk - Injury - Failure - Loss - End stage kidney disease)分类标准^[1]和 AKIN(acute kidney injury network)分类标准^[2]。临床上多采用 RIFLE 分类标准,其严重程度分为五个阶段:风险期,损伤期,衰竭期,无功能期以及终末期肾病。RIFLE 分类标准的最低实验室诊断标准为:肾小球滤过率下降超过 25%,或血清肌酐上升超过基础值的 1.5 倍,或尿量少于 0.5 ml/(kg·h)且持续超过 6 h^[3]。

2 CPB 后 AKI 的发病机理

CPB 介导的全身炎症反应,直接损伤肾小管,与术后并发 AKI 相关^[4-5]。CPB 转流过程中由于血液与非生理的人工循环管路及膜肺中空纤维等人工材料表面的直接接触,以及剪切力的作用,导致红细胞溶解破坏,触发了大量炎性因子浓度的升高,如肿瘤坏死因子 α ,白介素(IL)-6, IL-8 等^[6],同时释放大量的血浆游离血红素,导致肾小管堵塞和小管细胞的坏死^[7-8]。

CPB 中由于肾血管紧张度的改变,肾脏的有效血流灌注可降低 30%,所产生的氧化应激直接造成肾脏的缺血再灌注损伤^[6,9]。在肾脏缺血再灌注损伤中,起中心作用的是不稳定游离铁的释放。不稳定游离铁通过破坏增殖,脂质过氧化,蛋白质氧化来损伤肾小管上皮的功能^[9-10]。CPB 所造成红细胞的破坏及其组分的释放,在参与肾脏缺血再灌注损伤的同时,不仅加重了全身的炎症反应^[9],随之导致铁传递蛋白,结合珠蛋白的消耗,引起全身血管阻力的改变,血小板功能不全以及肾小管损伤^[3,9]。所有这些肾脏的再灌注损伤、低心排、肾血管收缩、血液稀释、非搏动灌注共同导致了肾脏氧代谢的供需不平衡,造成肾脏的细胞损伤^[5,6,11]。

CPB 的低温亦与 CPB 后 AKI 的发生相关^[12-13]。损伤机制是复温阶段增高的代谢需求和肾皮质的灌注不足所导致的肾脏损伤^[13]。有报道称 CPB 期间最低温度低于 27℃,会明显与术后 AKI 的发生有关^[12]。

CPB 中会形成大量的微栓子,包括纤维蛋白、聚集的血小板、细胞碎片、脂肪和空气,但只有直径超过 40 μm 的微栓子才能被有效滤除,小于 40 μm 的微栓子则会直接损伤肾脏的毛细血管^[6]。有报道称,微栓子计数可作为独立因素影响 CPB 后 AKI 的发生^[14]。

CPB 后 AKI 的发病机理和病理生理学特征是复杂的、多因素影响的。CPB 自身引起的变化又是非常突出的,多中心报道非 CPB 的心脏手术引起术后 AKI 的发生率明显低于 CPB 下心脏手术^[15,16]。

3 CPB 后 AKI 发生的相关高危因素

尽早发现患者的相关高危因素,可以让患者在整个围术期得到更好的治疗。CPB 后 AKI 发生的相关高危因素可分为两大类:患者因素和手术因素。患者因素包括:高龄,女性,术前肾功能不全,射血分数(EF) < 40%,急诊手术和糖尿病。手术因素包

括:CPB 造成的血液稀释,使用主动脉内气囊反搏(IABP),瓣膜手术以及瓣膜置换联合冠状动脉旁路移植术,CPB 时间过长^[17-21]。在这些因素中可提示 CPB 后 AKI 最重要的预测性高危因素是术前血清肌酐增高。CPB 后并发 AKI 需要透析治疗的患者中,有 10% ~ 20% 的患者术前血清肌酐基础值在 177 ~ 354 $\mu\text{mol/L}$,有大约 25% 的患者术前血清肌酐基础值超过了 354 $\mu\text{mol/L}$ ^[19]。

4 CPB 后 AKI 的早期生化标记物

血清肌酐虽然是诊断 CPB 后 AKI 的最常用指标,但因其缺乏特异性和敏感性,通常在肾功能受损后数日才有明显的升高,所以用作 CPB 后 AKI 的早期诊断有一定的局限性^[3]。另外,血清肌酐受年龄、性别、肌肉质量、容量分布、药物和蛋白质摄入的影响较大,不能区分肾损伤的性质^[3],这就需要在临床上寻找敏感性、特异性更好,表达更早的生化标记物。

5 中性粒细胞明胶酶相关脂钙蛋白 (Neutrophil gelatinase - associated lipocalin, NGAL)

NGAL 是一种表达早,敏感性高,特异性高的肾功能损伤指标。肾功能正常的患者,NGAL 在其血浆或尿液中几乎检测不到,当肾脏上皮细胞遭受再灌注损伤,肾毒性药物,脓毒血症打击时,便会表达并分泌大量的 NGAL^[22-23]。肾功能损伤时表达大量的 NGAL,这在一些动物模型、新生儿、儿童、成人病例中都有陆续的报道^[22-23]。其标志性的研究当属 2005 年发表在柳叶刀上的一篇报道。作者观察了 71 例实施 CPB 下心脏手术的儿童,术后 AKI 的发生率为 28%,诊断标准是血清肌酐上升 50% 以上。用血清肌酐作为生化标记物要到术后 1 ~ 3 天才能得到确诊,相比之下,AKI 的并发患者则在术后 2 ~ 6 h 血清和尿液 NGAL 的浓度升高了 10 倍,甚至更高。作者将临界值定在 50 $\mu\text{g/L}$,敏感性 100%,特异性 98%^[24]。另有研究观察的患者样本中,CPB 后 AKI 的发生率为 37%,诊断的生化指标为血清肌酐,但要到 CPB 后 2 ~ 3 d 才能得到确诊,而其 NGAL 浓度的平均值却在 CPB 后 2 h 升高了 3 倍。通过多元分析,CPB 后 2 h NGAL 的浓度是预测 AKI 最具说服力的独立因素($\beta = 0.004, P < 0.0001$)。NGAL 的临界值为 150 $\mu\text{g/L}$,敏感性 84%,特异性 94%。CPB 后 2 h NGAL 的浓度与血浆肌酐,AKI 持续时间,住院时间均有很好的相关性。另外,术后 12 h 血浆 NGAL 的浓度与死亡率有高度相关性($r =$

0.48, $P = 0.004$)^[22]。有的中心则采用 CPB 后 4 h 血清 NGAL 的浓度来预测 AKI,临界值定在 229 $\mu\text{g/L}$,且与术后血清肌酐浓度的变化存在显著相关性($r = 0.863, P = 0.006$)^[23]。

6 Hepsidin

Hepsidin 是一种肝细胞合成的肽类激素,在正常肾脏、心脏、大脑中也有少量的表达。Haase - Fielitz 等在研究中发现,CPB 后 6 h 和 24 h 没有并发 AKI 的病例,其尿液 Hepsidin 浓度大量升高,为并发 AKI 病例的 3 ~ 7 倍,并发 AKI 的病例,其术前术后 Hepsidin 浓度变化不明显。最后作者的结论是,Hepsidin 可作为 CPB 后早期排除 AKI 的生化标记物^[25]。Ho J 等在分析 CPB 后 AKI 患者尿液蛋白组学时亦发现,Hepsidin 作为一种维持铁动态平衡的中心调节物,当其在尿液中高表达时,可作为排除 CPB 后 AKI 的指标^[26]。Ho J 在最近的一组病例中再次证明了他的这个发现^[27]。澳大利亚的 Prowle 等在观察了一组 93 例患者后也指出 Hepsidin 是与 CPB 后 AKI 相关的负性指标^[28]。

7 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (Cystatin C)

Cystatin C 分子量较小,能自由通过肾小球,不被肾小管上皮细胞吸收和分泌,在体内的浓度主要受肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的影响,不受年龄,肌肉质量,炎症因子的影响,能更加准确的反映肾脏的功能状态^[29]。在一项研究中,CPB 后 2 h, 12 h, 24 h 分别测量血清 Cystatin C 的浓度,其中出现 AKI 的患者,CPB 后 12 h 测得的 Cystatin C 的浓度要明显高于未出现 AKI 的患者($P < 0.0001$),并持续至 CPB 后 24 h。其临界值定在 1.16 mg/L 。Cystatin C 浓度的升高与 AKI 的严重程度与持续时间,以及患者住院时间都密切相关,被认为是早期诊断 CPB 后 AKI 的较可靠的生化标记物^[30]。广东省人民医院的一篇报道中称,Cystatin C 用作早期诊断 CPB 后 AKI 时,敏感性高达 92%,特异性高达 95%,诊断时间较血清肌酐早 1 ~ 1.5 d^[31]。

8 IL - 18

在一项随机对照实验中,CPB 后 4 ~ 6 h 并发 AKI 的患者尿液中 IL - 18 的浓度显著升高,12 h 时达到峰值,为基础值的 25 倍,至 CPB 后 48 h 时仍高于基础值,相对于通过血清肌酐升高诊断 CPB 后 AKI 的 48 ~ 72 h 而言,被认为是早期诊断 CPB 后 AKI 的较好指标^[32]。但也有文章称,并未发现 IL -

18 与 CPB 后 AKI 的相关性^[33], 或虽未发现 IL-18 与 CPB 后 AKI 的相关性, 但认为 IL-18 可作为 CPB 相关全身炎症反应的非特异性标记物^[34-35]。

9 α -1 微球蛋白

同 IL-18 一样, α -1 微球蛋白 (Alpha-1 microglobulin) 作为 CPB 后 AKI 的早期诊断指标, 是否准确没有明确的结论。有报道称, CPB 后早期尿液中 α -1 微球蛋白浓度的升高可准确的提示 AKI, 且经济方便^[36], 但也有学者称 α -1 微球蛋白与 CPB 后早期 AKI 无任何相关性^[33]。

10 脂肪酸结合蛋白

脂肪酸结合蛋白 (fatty acid-binding proteins, FABP) 是一类在肾脏表达繁杂的细胞内运输蛋白, 大小约 14 kDa, 分 2 型: 肝型和心型。肝型脂肪酸结合蛋白 (liver-type fatty acid-binding protein, L-FABP) 是脂钙蛋白超家族中的一员, 通过细胞的吞噬作用在近曲小管被重吸收。脂肪酸结合蛋白参与细胞内长链脂肪酸的转运, 通过促进游离脂肪酸的代谢和结合长链脂肪酸的氧化产物, 发挥内源性抗氧化的作用^[37]。Portilla 等指出尿液中 L-FABP 的浓度可用做小儿心脏术后并发 AKI 的早期敏感预测指标^[38]。他们发现并发 AKI 的患者术后 4 h 和 12 h 的尿液 L-FABP 浓度分别升高 94 倍和 45 倍, 排除 CPB 时间的影响后术后 4 h 的尿液 L-FABP 浓度预测 CPB 后 AKI 的准确度为 81%, 敏感度 71%。

11 结论

虽然大多数 CPB 后 AKI 的诊断标准依赖于术后血清肌酐的升高, 但由于其所受影响因素较多, 明显升高所需时间过长, 特异性敏感性不高, 无法作为早期诊断 CPB 后 AKI 的理想指标。近些年研究较多的一些可用作早期预测 CPB 后 AKI 的生化标记物, 以其高特异性、高敏感性、准确度高, 备受关注。但某些生化标记物是否与 CPB 后 AKI 的发生有相关性仍存争议。有效的生化标记物, 其预测 CPB 后 AKI 的临界值也没有一个统一的标准。目前, 也缺乏大样本前瞻性的临床对照试验, 某些指标的作用机理也尚未阐明。预测 CPB 后 AKI 的早期生化标记物有待于进一步研究, 使其能在临床上得到推广应用。

参考文献:

[1] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, *et al.* Acute renal failure -

definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group [J]. *Crit Care*, 2004, 8(4):R204-212.

- [2] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2007, 11(2):R31.
- [3] Kumar AB, Suneja M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury [J]. *Anesthesiology*, 2011, 114(4):964-70.
- [4] Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 21(2):232-244.
- [5] Sheridan AM, Bonventre JV. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2000, 9(4):427-434.
- [6] Okusa MD. The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure [J]. *Nephron*, 2002, 90(2):133-138.
- [7] Valeri CR, MacGregor H, Ragno G, *et al.* Effects of centrifugal and roller pumps on survival of autologous red cells in cardiopulmonary bypass surgery [J]. *Perfusion*, 2006, 21(5):291-296.
- [8] Moussavian MR, Slotta JE, Kollmar O, *et al.* Hemoglobin induces cytotoxic damage of glycine-preserved renal tubules [J]. *Transpl Int*, 2007, 20(10):884-894.
- [9] Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(19):2024-2033.
- [10] Sponsel HT, Alfrey AC, Hammond WS, *et al.* Effect of iron on renal tubular epithelial cells [J]. *Kidney Int*, 1996, 50(2):436-444.
- [11] Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure [J]. *Kidney Int*, 2002, 62(5):1539-1549.
- [12] Boodhwani M, Rubens FD, Wozny D, *et al.* Effects of mild hypothermia and rewarming on renal function after coronary artery bypass grafting [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(2):489-495.
- [13] Pathi VL, Morrison J, MacPhaden A, *et al.* Alterations in renal microcirculation during cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 1998, 65(4):993-998.
- [14] Sreeram GM, Grocott HP, White WD, *et al.* Transcranial Doppler emboli count predicts rise in creatinine after coronary artery bypass graft surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2004, 18(5):548-551.
- [15] Sellke FW, DiMaio JM, Caplan LR, *et al.* Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: Numerous studies but few conclusions: A scientific statement from the American Heart Association council on cardiovascular surgery and anesthesia in collaboration with the interdisciplinary working group on quality of care and outcomes research [J]. *Circulation*, 2005, 111(21):2858-2864.

- [16] Nigwekar SU, Kandula P, Hix JK, *et al.* Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized and observational studies [J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(3):413-423.
- [17] Candela-Toha A, Elías-Martín E, Abraira V, *et al.* Predicting acute renal failure after cardiac surgery: External validation of two new clinical scores [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(5):1260-1265.
- [18] Thakar CV, Arrigain S, Worley S, *et al.* A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(1):162-168.
- [19] Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, *et al.* Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery [J]. *Circulation*, 2006, 114(21):2208-2216.
- [20] Palomba H, de Castro I, Neto AL, *et al.* Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS score [J]. *Kidney Int*, 2007, 72(5):624-631.
- [21] Wijeyesundera DN, Karkouti K, Dupuis JY, *et al.* Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery [J]. *JAMA*, 2007, 297(16):1801-1809.
- [22] Dent CL, Ma Q, Dastrala S, *et al.* Plasma NGAL predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: A prospective uncontrolled cohort study [J]. *Crit Care*, 2007, 11(6):R127.
- [23] Prabhu A, Sujatha DI, Ninan B, *et al.* Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Vasc Surg*, 2010, 24(4):525-531.
- [24] Mishra J, Dent C, Tarabishi R, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery [J]. *Lancet*, 2005, 365(9466):1231-1238.
- [25] Haase-Fielitz A, Mertens PR, Plass M, *et al.* Urine hepcidin has additive value in ruling out cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury - an observational cohort study [J]. *Crit Care*, 2011, 15(4):R186.
- [26] Ho J, Lucy M, Krokhn O, *et al.* Mass spectrometry-based proteomic analysis of urine in acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: a nested case-control study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(4):584-595.
- [27] Ho J, Reslerova M, Gali B, *et al.* Urinary hepcidin-25 and risk of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(10):2340-2346.
- [28] Prowle JR, Ostland V, Calzavacca P, *et al.* Greater increase in urinary hepcidin predicts protection from acute kidney injury after cardiopulmonary bypass [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(2):595-602.
- [29] Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, *et al.* Early detection of acute renal failure by serum cystatin C [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3):1115-1122.
- [30] Krawczeski CD, Vandevoorde RG, Kathman T, *et al.* Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(9):1552-1557.
- [31] Liang XL, Shi W, Liu SX, *et al.* Prospective study of cystatin C for diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery [J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2008, 28(12):2154-2156.
- [32] Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, *et al.* Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery [J]. *Kidney Int*, 2006, 70(1):199-203.
- [33] Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, *et al.* Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass [J]. *Biomarkers*, 2009, 14(6):423-431.
- [34] Haase M, Bellomo R, Story D, *et al.* Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery: a prospective observational cohort study [J]. *Crit Care*, 2008, 12(4):R96.
- [35] McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Biomarkers of acute kidney injury: An evolving domain [J]. *Anesthesiology*, 2010, 112(4):998-1004.
- [36] Devarajan P, Krawczeski CD, Nguyen MT, *et al.* Proteomic identification of early biomarkers of acute kidney injury after cardiac surgery in children [J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(4):632-642.
- [37] Hofstra JM, Deegens JK, Steenbergen EJ, *et al.* Urinary excretion of fatty acid-binding proteins in idiopathic membranous nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(10):3160-3165.
- [38] Portilla D, Dent C, Sugaya T, *et al.* Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery [J]. *Kidney Int*, 2008, 73(4):465-472.

(收稿日期: 2011-11-08)

(修订日期: 2012-04-15)