

# 肝硬化合并急性肾损伤早期检测指标的研究进展

李芳芳(综述), 王胜兰(审校)

作者单位: 200065 上海, 同济大学附属同济医院消化内科

作者简介: 李芳芳(1992-), 女, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 肝硬化的诊治。E-mail: 1130016750@qq.com

通讯作者: 王胜兰(1972-), 女, 医学博士, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 肝硬化及其并发症的基础研究及临床诊治。E-mail: amy7244@126.com

**[摘要]** 急性肾损伤(AKI)是肝硬化失代偿期患者最常见的并发症之一, 主要表现为肾小球滤过率显著下降, 血清肌酐(SCr)和尿素氮迅速升高, 水钠潴留。目前, SCr、尿素氮对肾功能临床评价灵敏度不高, 易受非肾因素的影响。因此, 寻找特异、敏感的早期诊断标志物一直是近年来研究的热点。该文总结了近5年来肝硬化合并AKI早期的检测指标, 旨在为临床诊疗提供依据。

**[关键词]** 肝硬化; 急性肾损伤; 诊断

**[中图分类号]** R 575.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)05-0569-04

**doi:**10.3969/j.issn.1674-3806.2019.05.28

**Research advances in indicators for early diagnosis of liver cirrhosis complicated with acute kidney injury** LI Fang-fang, WANG Sheng-lan. Department of Gastroenterology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China

**[Abstract]** Acute kidney injury(AKI) is one of the most common complications of decompensated cirrhosis, and it primarily presents as a sharp decrease in glomerular filtration rate, rapid increase in serum creatinine(SCr) and urea nitrogen, water and sodium retention. At present, the sensitivity of SCr and urea nitrogen in clinical evaluation of renal function is low and susceptible to non-renal factors. Therefore, the search for specific and sensitive early diagnostic markers has been a research hot spot in recent years. This article summarizes the early detection indicators of liver cirrhosis complicated with AKI in recent five years, and provides the basis for clinical diagnosis and treatment.

**[Key words]** Liver cirrhosis; Acute kidney injury(AKI); Diagnosis

肝硬化是指由一种或多种原因引起的, 以肝组织弥漫性纤维化、假小叶形成和再生结节为特征的慢性进行性肝病, 失代偿期常出现多种并发症。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是失代偿期肝硬化患者出现的严重并发症之一, 包括肾前性肾损伤(pre-renal azotemia, PRA)、急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)、肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS), PRA和HRS为功能性损伤, ATN为实质性损伤。根据肾功能恶化速度, HRS分为I型和II型两种。HRS-I型病情极其凶险, 进展很快, 如未能及时治疗其中位生存时间只有2周, 患者生存率低; 而HRS-II型进展较缓慢, 预后比HRS-I型好, 当其出现感染时, 易发展为HRS-I型<sup>[1,2]</sup>。因此早期诊断和及时干预AKI对降低病死率和改善预后具

有重要意义。2015年, 国际腹水俱乐部(International Club of Ascites, ICA)更新了肝硬化患者AKI的定义<sup>[3]</sup>。肝硬化患者AKI诊断标准: 血清肌酐(serum creatinine, SCr)水平在48h内升高 $\geq 26.50 \mu\text{mol/L}$ ; 或在7d内SCr水平比已知或推测的基线值升高 $\geq 50.00\%$ 。SCr基线值定义: 在过去3个月内获得的SCr值可作为SCr基线值, 如果3个月内多次检测SCr, 则以入院前最后一次作为基线值。肝硬化AKI的诊断指标一直以SCr水平的升高为主, 但SCr作为监测肝硬化AKI的肾功能指标不够准确, 可能延误病情的诊治, SCr在肾损伤发生后数天才升高, 加上其受肝硬化患者的性别、种族、营养代谢状态、血清胆红素等影响, SCr并不能灵敏反映肝硬化合并AKI的真实情况<sup>[4,5]</sup>。因此, 寻找特异、敏感的早期诊断标

志物对于治疗、降低 AKI 患者的病死率和改善预后至关重要。目前,肝硬化合并 AKI 的早期监测及诊断一直是研究热点。本文就近年来有关肝硬化合并 AKI 的早期检测指标的研究进展作一综述,旨在为临床诊疗提供依据。

### 1 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)

NGAL 是脂质蛋白家族成员之一<sup>[6]</sup>,与中性粒细胞明胶酶共价结合,存在 3 种不同的分子结构,其相对分子质量分别为 25 000、45 000 及 135 000。生理状态下,NGAL 可在人中性粒细胞、肾小管细胞和胃壁细胞中表达,但水平很低。NGAL 参与免疫、趋化、氧化应激的抑制作用等<sup>[7]</sup>;在各种病理条件下,NGAL 在肝细胞、免疫细胞和肾小管上皮细胞中高表达,导致血液、尿液和组织中 NGAL 水平显著增加<sup>[8]</sup>。Cruz 等<sup>[9]</sup>发现 NGAL 在受损肾小球中表达,并可诱导上皮再生,NGAL 通常在肾损伤后 2 h 内大量释放到血液中,并通过尿排泄。Konno 等<sup>[10]</sup>也发现,在 AKI-S1 期,NGAL 水平已经明显升高,而 SCr 还处于正常水平。Lei 等<sup>[11]</sup>研究发现,与非 AKI 和健康对照组相比,肝硬化合并 AKI 患者尿 NGAL 水平明显升高,并且尿 NGAL 水平随着 AKI 进展显著增加。ROC 曲线显示 53.54 μg/L 可作为诊断失代偿性肝硬化继发 AKI 的预测指标,具有较高的特异度和灵敏度。但仍有多项研究<sup>[12,13]</sup>指出,肝硬化合并 AKI 时,NGAL 诊断肝硬化合并 AKI 的特异度和灵敏度一般,尿 NGAL 可能是目前为止报道的作用最佳,但非理想的诊断 AKI 的标志物。NGAL 易受一些非 AKI 疾病的影响使其在临床上的应用受到限制,如 NGAL 受炎症的影响更为明显,在少尿或无尿时其难以测量,故 NGAL 在 AKI 早期诊断和评估预后中的作用仍有待进一步研究。

### 2 肾损伤分子-1 (KIM-1)

KIM-1 是一种 I 型跨膜蛋白,1998 年,由 Funatsu 等<sup>[14]</sup>首次在缺血再灌注老鼠的肾脏细胞中发现的一种 I 型跨膜蛋白质,由 334 个氨基酸残基构成,并命名为 KIM-1。在正常肾组织中,KIM-1 几乎不表达,但在肾缺血或肾毒性的早期阶段,在近曲小管的内皮细胞中以中等至高水平表达。Ahmed 和 Hamed<sup>[15]</sup>研究指出,AKI 时在基质金属蛋白酶的作用下,KIM-1 裂解成可溶性片段并释放,肾脏的近曲小管上皮细胞中 KIM-1 大量表达及持续分泌,导致尿液中的 KIM-1 升高,此外 KIM-1 可在尿液中稳定存在较长时间,较少受到尿液理化性质的影响。Bonventre<sup>[16]</sup>

研究也证明尿 KIM-1 可先于尿转铁蛋白和尿 A1-微球蛋白更为迅速、灵敏地检测到早期肾损伤。最近,Lei 等<sup>[11]</sup>也发现,与非 AKI 和健康对照组相比,肝硬化失代偿期合并 AKI 患者的尿 KIM-1 浓度显著升高,KIM-1 浓度随疾病进展而逐渐增加;Vinken 等<sup>[17]</sup>研究还指出,KIM-1 不仅在 AKI 患者肾小管近段高度表达,而且 KIM-1 水平不受尿量的影响。因此,KIM-1 作为早期诊断 AKI 的新标志物具有明显的优势,其可作为筛查肾脏缺血及缺氧损伤的敏感指标。

### 3 白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18)

IL-18 是一种分子量为 18.00 kD 的促炎性细胞因子,它在许多器官炎症及缺血性损伤中起着中介作用,主要由活化的巨噬细胞产生。AKI 时,IL-18 由近端肾小管产生,之后被含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1 裂解并出现在尿液中<sup>[18]</sup>。有文献<sup>[19]</sup>报道指出,肾缺血-再灌注损伤时,IL-18 产生明显增加,对确诊 AKI 的特异度和灵敏度均 >90.00%,而且不受尿路感染、慢性肾脏疾病等影响。Hegazy 等<sup>[20]</sup>研究发现,发生 AKI 时,患者尿液中很快可检测到 IL-18;Devarajan<sup>[21]</sup>还发现,在小儿体外循环术引发的 AKI 患儿中,尿 NGAL 的水平在术后 3~5 h 开始升高,而尿 KIM-1、尿 IL-18 是在术后 7~12 h 开始升高。因此,尿 IL-18 可作为肝硬化并发 AKI 早期诊断的生化指标,其具有较高的灵敏度和特异度。

### 4 胱抑素 C (Cys-C)

Cys-C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,是由体内有核细胞产生的非糖基化碱性蛋白质,主要分布于细胞外液中,分子量较小,它在生理环境中带正电荷,可以自由地通过肾小球,并在近曲肾小管中几乎全部被降解或重吸收<sup>[22]</sup>。因为肾小管本身不分泌 Cys-C,只能经肾脏清除,加上 Cys-C 不受年龄、性别、药物、饮食、运动、炎症等因素的影响,在血液中的浓度仅受肾小球滤过率的影响,所以 Cys-C 水平变化能较好地反映肾损伤程度。正常情况下尿液中 Cys-C 水平微乎其微,当肾小管特别是近曲小管受到损伤时,其重吸收功能减退,尿液中 Cys-C 水平才会升高。已有研究<sup>[23]</sup>证实肾脏是清除血液中 Cys-C 的唯一器官,Cys-C 是反映肾小球滤过率的理想内源性指标;Volpon 等<sup>[24]</sup>研究发现,当人体肾脏受到轻度损伤时,血清 Cys-C 水平的升高比 SCr 早约 2 d,并且升高的水平随着病情严重的程度而增加;还有类似的研究<sup>[25]</sup>指出,Cys-C 比 SCr 能更早地预测 AKI。最近研究<sup>[11]</sup>也发现,与非 AKI 和健康对照组相比,肝硬化失代偿期合并 AKI 的血清 Cys-C 显著

升高,并随着 AKI 的进展而显著增加,提示血清 Cys-C 可作为监测肝硬化继发 AKI 的有效指标。故血清 Cys-C 可以作为早期诊断肝硬化合并 AKI 的敏感检测指标,通过检测 Cys-C 水平判断肾损伤程度有较高的可靠性。

## 5 $\beta_2$ 微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG)

$\beta_2$ -MG 是一种由 100 个氨基酸残基组成的小分子蛋白质,主要在肝脏合成,广泛分布于血清、脑脊液及尿液中,在血浆中不与血浆蛋白结合,以游离形式存在,容易通过肾小球滤膜,其中 99.90% 经肾近曲小管重吸收,再由肾小管内皮细胞降解为氨基酸。正常情况下, $\beta_2$ -MG 的合成与释放速度基本恒定,而且  $\beta_2$ -MG 不受到受检者年龄、性别和肌肉组织等因素的影响。当肾损伤时,肾小球滤过率下降,肾排泄功能差导致血中  $\beta_2$ -MG 浓度升高,血清  $\beta_2$ -MG 升高与肾小球滤过率呈负相关;当肾小管损伤时,尿  $\beta_2$ -MG 升高与肾小管损伤程度呈正相关。Koh 等<sup>[26]</sup>研究也发现,正常人的尿中  $\beta_2$ -MG 含量甚微,当肾小管损伤时,其对  $\beta_2$ -MG 的重吸收下降,尿  $\beta_2$ -MG 的含量可显著上升。因此,血清和尿液中  $\beta_2$ -MG 水平可用作监测早期肾损伤的指标。

## 6 miR-21、miR-210 和 miR-146a

微小 RNA (miRNAs) 是真核生物中发现的一类内源性具有调控功能的非编码 RNA,它的大小为 20 ~ 25 个核苷酸,miRNAs 调节细胞生长和组织分化,并且与生命过程中的发育和疾病有关,参与肾脏多种生理功能。miRNAs 不仅存在于细胞内,而且还被分泌到细胞外环境中,可在包括血清在内的大多数体液中检测到<sup>[27]</sup>,miRNAs 几乎达到了理想生物标志物的所有要求。miRNAs 最重要的优点是其稳定性及抗核糖核酸酶的特性<sup>[28]</sup>。miR-21 在肾脏损伤中起着双重作用,一方面,它通过抑制细胞凋亡和炎症而起到保护作用,另一方面,它通过促进纤维化来增强损伤反应<sup>[29]</sup>。缺氧诱导肾小管上皮细胞释放 miR-210,以调节血管生成<sup>[30]</sup>。miR-146A 在抑制炎症反应中具有重要作用,其表达受 NF- $\kappa$ B 通路的诱导<sup>[31]</sup>。最新研究<sup>[32]</sup>发现,通过 PCR 技术检测的 miRNAs,在肝硬化合并 HRS、ATN 的患者中均高于健康对照组,ROC 分析证明,miR-21、miR-210 和 miR-146a 可作为 ATN 和 HRS 之间区分的生物标志物,其特异度和灵敏度均可达到 96%,该研究者认为 miRNAs 可作为生物标志物来区分 ATN 和 HRS,miR-21、miR-210 和 miR-146a 可能是肝硬化患者合并 HRS 和 ATN 之间的鉴别标志物,具有可接受的诊断灵敏度和特异

度,但由于该试验研究有较多局限性,其研究结果尚被认为是初步的,有待进一步研究。所以,miRNAs 是新的潜在的 AKI 生物学标志物,miR-21、miR-210 和 miR-146a 作为肝硬化合并 AKI 的早期诊断检测指标仍有待进一步研究。

## 7 其他

此外,临床研究还发现肝型脂肪酸结合蛋白 (L-FABP)、内皮素-1 (ET-1) 在肾损伤早期发生变化,其目前也是肝硬化合并 AKI 研究中的热点之一。近年来,轴突导向因子 1 (netrin-1)、簇连蛋白 (clusterin)、成纤维细胞生长因子 23 (FGF-23) 等新指标能否成为肝硬化合并 AKI 新的生物学标志物尚需进一步研究。

## 8 结语

总体上,肝硬化合并 AKI 的预后很差,早期诊断和积极干预有可能改善患者的预后。目前,肝硬化合并 AKI 早期诊断的检测指标的研究虽然取得了一定的进展,但仍不完善。近年来新型检测指标的提出更是丰富了肝硬化合并 AKI 的研究,这也是今后肝硬化合并 AKI 继续研究的方向,临床研究中仍需不断探索新的生物学标志物,以争取早期诊治 AKI。

## 参考文献

- 1 Fagundes C, Ginès P. Hepatorenal syndrome: a severe, but treatable, cause of kidney failure in cirrhosis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(6): 874-885.
- 2 Sampaio MS, Martin P, Bunnapradist S. Renal dysfunction in end-stage liver disease and post-liver transplant [J]. *Clin Liver Dis*, 2014, 18(3): 543-560.
- 3 Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(4): 968-974.
- 4 Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC, et al. Imperfect gold standards for kidney injury biomarker evaluation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(1): 13-21.
- 5 Belcher JM. Acute Kidney Injury in Liver Disease: Role of Biomarkers [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2015, 22(5): 368-375.
- 6 Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity [J]. *Am J Nephrol*, 2004, 24(3): 307-315.
- 7 Honore PM, Spapen HD. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin elimination by renal replacement therapy: minding the membrane! [J]. *Crit Care*, 2016, 20: 87.
- 8 Ostermann M, Philips BJ, Forni LG. Clinical review: Biomarkers of acute kidney injury: where are we now? [J]. *Crit Care*, 2012, 16

- (5): 233.
- 9 Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(3): 444 – 451.
  - 10 Konno T, Nakano R, Mamiya R, et al. Expression and Function of Interleukin-1beta-Induced Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Renal Tubular Cells [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (11): e0166707.
  - 11 Lei L, Li LP, Zeng Z, et al. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 7962.
  - 12 Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(2): 267 – 273.
  - 13 Barreto R, Elia C, Sola E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts kidney outcome and death in patients with cirrhosis and bacterial infections[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(1): 35 – 42.
  - 14 Funatsu K, Imamura T, Ichimura A, et al. Novel Cofacial Ruthenium(II) Porphyrin Dimers and Tetramers[J]. *Inorg Chem*, 1998, 37 (19): 4986 – 4995.
  - 15 Ahmed SA, Hamed MA. Kidney injury molecule-1 as a predicting factor for inflamed kidney, diabetic and diabetic nephropathy Egyptian patients[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2015, 14: 6.
  - 16 Bonventre JV. Can we target tubular damage to prevent renal function decline in diabetes? [J]. *Semin Nephrol*, 2012, 32(5): 452 – 462.
  - 17 Vinken P, Starckx S, Barale-Thomas E, et al. Tissue Kim-1 and urinary clusterin as early indicators of cisplatin-induced acute kidney injury in rats[J]. *Toxicol Pathol*, 2012, 40(7): 1049 – 1062.
  - 18 Vagholkar K, Vagholkar S. Posttraumatic Haematuria with Pseudo-renal Failure: A Diagnostic Lead for Intraperitoneal Bladder Rupture [J]. *Case Rep Emerg Med*, 2016: 4521827.
  - 19 Liu HF, Liang D, Wang LM, et al. Effects of specific interleukin-1beta-converting enzyme inhibitor on ischemic acute renal failure in murine models[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26(11): 1345 – 1351.
  - 20 Hegazy R, Salama A, Mansour D, et al. Renoprotective Effect of Lactoferrin against Chromium-Induced Acute Kidney Injury in Rats; Involvement of IL-18 and IGF-1 Inhibition[J]. *PLoS One*, 2016, 11 (3): e0151486.
  - 21 Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin; a troponin-like biomarker for human acute kidney injury[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2010, 15(4): 419 – 428.
  - 22 Zhou J, Liu Y, Tang Y, et al. A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO, and Cys-C criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(1): 125 – 132.
  - 23 Peco-Antić A, Ivanišević I, Vulićević I, et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery[J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(13 – 14): 1244 – 1251.
  - 24 Volpon LC, Sugo EK, Carlotti AP. Diagnostic and prognostic value of serum cystatin C in critically ill children with acute kidney injury [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(5): e125 – e131.
  - 25 Song S, Meyer M, Türk TR, et al. Serum cystatin C in mouse models: a reliable and precise marker for renal function and superior to serum creatinine [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 (4): 1157 – 1161.
  - 26 Koh ES, Lee K, Kim SH, et al. Serum  $\beta_2$ -Microglobulin Predicts Mortality in Peritoneal Dialysis Patients: A Prospective Cohort Study [J]. *Am J Nephrol*, 2015, 42(2): 91 – 98.
  - 27 Fleischhacker M, Schmidt B. Circulating nucleic acids (CNAs) and cancer—a survey [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1775 (1): 181 – 232.
  - 28 Aguado-Fraile E, Ramos E, Conde E, et al. MicroRNAs in the kidney: novel biomarkers of acute kidney injury[J]. *Nefrologia*, 2013, 33(6): 826 – 834.
  - 29 Fan PC, Chen CC, Chen YC, et al. MicroRNAs in acute kidney injury[J]. *Hum Genomics*, 2016, 10(1): 29.
  - 30 Lorenzen JM, Kielstein JT, Hafer C, et al. Circulating miR-210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(7): 1540 – 1546.
  - 31 Aguado-Fraile E, Ramos E, Conde E, et al. A Pilot Study Identifying a Set of microRNAs As Precise Diagnostic Biomarkers of Acute Kidney Injury[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e127175.
  - 32 Watany MM, Hagag RY, Okda HI. Circulating miR-21, miR-210 and miR-146a as potential biomarkers to differentiate acute tubular necrosis from hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis: a pilot study[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56(5): 739 – 747.

[收稿日期 2018-09-04][本文编辑 潘洪平 韦颖]