

## 综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002405

## 急性肾损伤患者肾功能可复性评估指标的研究进展

丁 健,姚玉龙

(上海中医药大学附属第七人民医院重症医学科,上海 200137)

**【摘要】**急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)及急性肾脏病(acute kidney disease, AKD)是临床常见的危重症,目前改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO)指南仍将尿量与肌酐作为评估肾功能的标准。但尿量和肌酐有一定的延后性并受多种因素影响。AKI 及 AKD 患者肾脏是否恢复可能是我们需要持续评估的内容。本文从肾功能常规指标、生物标志物、影像学方法 3 个方面对 AKI 及 AKD 患者肾功能可复性应用现状和进展进行综述。

**【关键词】**急性肾损伤; 肾功能; 可复性

**【中图分类号】**R692.5

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2019-07-06

## Research progress of evaluation index on renal function renaturability in patients with acute kidney injury

Ding Jian, Yao Yulong

(Department of Critical Care Medicine, the Seventh People's Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine)

**【Abstract】**Acute kidney injury(AKI) and acute kidney disease(AKD) are common clinical critical diseases. Currently, urine volume and creatinine are criteria for evaluating renal function in Kidney Disease Improving Global Outcomes(KDIGO) guidelines. However,

作者介绍: 丁 健, Email: 549899663@qq.com,

研究方向: 重症超声。

通信作者: 姚玉龙, Email: 86579002@qq.com。

基金项目: 上海市卫健委科研课题青年资助项目(编号: 20194Y0191);  
上海市浦东新区卫计委临床高原学科建设资助项目(编号:  
PWYgy2018-01); 上海中医药大学附属第七人民医院人才  
培养资助项目(编号: XX2018-15)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200324.1501.042.html>  
(2020-03-25)

urine volume and creatinine can be relatively delayed and can be influenced by many factors. Whether the kidney of AKI/AKD patients recover or not may be the content that needs continuous evaluation. This article reviewed the current situation and progress of renal function renaturability from aspects of routine indicators, biomarkers and imaging methods in AKI/AKD patients.

**【Key words】**acute renal injury; renal function; renaturability

sustained[J]. J Physiol, 2016, 594(7): 1855-1873.

[44] Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(7): 3017-3022.

[45] Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart; exercise effects on brain and cognition[J]. Nat Rev Neurosci, 2008, 9(1): 58-65.

[46] Nokia MS, Lensu S, Ahtainen JP, et al. Physical exercise increases adult hippocampal neurogenesis in male rats provided it is aerobic and sustained[J]. J Physiol, 2016, 594(7): 1855-1873.

[47] Kelly ME, Loughrey D, Lawlor BA, et al. The impact of exercise on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Ageing Res Rev, 2014, 16: 12-31.

[48] Aguiar AS Jr, Castro AA, Moreira EL, et al. Short bouts of mild-

intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats; involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling[J]. Mech Ageing Dev, 2011, 132(11-12): 560-567.

[49] Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges[J]. Trends Endocrinol Metab, 2014, 25(2): 89-98.

[50] Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition[J]. Eur J Neurosci, 2004, 20(10): 2580-2590.

[51] Mattson MP, Moehl K, Ghena N, et al. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health[J]. Nat Rev Neurosci, 2018, 19(2): 63-80.

(责任编辑: 唐秋姗)

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种临床常见的危急重症。综合性医院住院患者的 AKI 发生率为 0.67%~3.38%<sup>[1]</sup>。AKI 患者的 90 d 病死率可达 34%,随访发现出院 10 年的 AKI 患者病死率更高<sup>[2]</sup>。存活的 AKI 患者中,20%~50% 发展为慢性肾病,5%发展为终末期肾病<sup>[3]</sup>。2012 年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO)首次在 AKI 指南中提出了急性肾脏病(acute kidney disease, AKD)概念<sup>[4]</sup>。2015 年第 16 届急性疾病质量倡议(acute disease quality initiative, ADQI)会议对 AKD 相关临床问题达成共识<sup>[5]</sup>。AKD 的定义是:AKI 发作后患者肾功能损害和(或)下降持续 7~90 d,其预后包括恢复、复发、恶化或死亡。

KDIGO 推荐的 AKI 诊断标准为:①肾功能在 48 h 内突然下降,血清肌酐的绝对值增加  $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$  (0.3 mg/dL); ②血清肌酐 7 d 增至  $\geq 1.5$  倍基础值;③尿量  $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ , 持续时间  $> 6 \text{ h}$ <sup>[6]</sup>。AKD 的恢复是指 AKI 的最高分期下降,其评估手段包括血清肌酐(serum creatinine, Scr)水平、肾小球滤过率与肾损伤的变化及肾功能恢复的相关生物学指标和(或)其他评估肾储备功能及肾脏血流灌注的方法。本文从常规监测指标、生物标记物、影像学检查 3 个方面讨论其在患者肾功能可复性评估中的应用现状及进展。

## 1 常规监测指标:肌酐与尿量

目前,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)被认为是评估肾功能的最佳综合指标。用外源性标记物如菊粉、碘己醇来测量肾小球滤过率是金标准<sup>[6]</sup>。使用碘己醇清除率评价危重患者的肾小球滤过率明显优于尿肌酐清除率估测的肾小球滤过率<sup>[7]</sup>。目前临床上碘己醇使用尚未普及,仍然主要以肌酐和尿量作为评估肾功能的主要指标。由于肌酐和尿量受性别、年龄、体质量、营养情况等<sup>[8-9]</sup>影响,Scr 升高并超过正常范围时,肾小球滤过率已下降了  $> 50\%$ ,表明已发生肾实质损害。尿量受容量状态、液体摄入量、利尿剂等多种因素影响,尿量减少可能是正常肾灌注压的下降或肾损伤的反应。因此,以肌酐、尿量作为衡量标准的 AKI 诊断缺乏理想的敏感性和特异性<sup>[10]</sup>,使 KDIGO 标准受到争议<sup>[11]</sup>。

## 2 生物标志物

用于评价肾功能损害的生物标志物主要包括中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、肾损伤因子 1(kidney injury molecule, KIM-1)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)、胱抑素 C(cystatin C, CysC)、尿总蛋白、基质金属蛋白酶-9、视黄醇结合蛋白等。肾损伤生物标志物的减少已被用于预测肾移植后 AKI 的发生和恢复。生物标志物没有下降,除了表明“无法恢复”外,还

可能反映 AKI 进展为 AKD 的风险<sup>[12]</sup>。以下分别介绍可用于评估 AKI 可复性的常用生物标志物。

### 2.1 NGAL

NGAL 是与中性粒细胞明胶酶相联结的载脂蛋白,并在肾近端小管细胞的上皮细胞中表达。在 AKI 的早期(2 h 内)尿液中可检测到 NGAL。NGAL 是诊断 AKI 最有价值的生物标志物,特异度和灵敏度分别为 81%和 68%,可用来预测 AKI 严重程度和持续时间<sup>[13]</sup>,但易受 AKI 合并症如脓毒症、慢性肾脏病、恶性肿瘤、炎症性疾病等影响<sup>[14]</sup>。但目前临床没有统一的 NGAL 阈值预测和评估 AKI。

### 2.2 KIM-1

KIM-1 是一种 I 型跨膜糖蛋白,主要在 T 细胞表面表达,在健康的肾脏或尿液中表达甚微。肾脏受损后,肾小管上皮细胞中的 KIM-1 表达明显增多。Han WK 等<sup>[15]</sup>对临床病例进行前瞻性研究,发现在肾缺血损伤后 12 h 尿液中检测到 KIM-1,其升高程度明显高于其他类型肾损伤。当 KIM-1 升高 1 U,急性肾损伤发生概率增加 12 倍,提示 KIM-1 不仅可用于 AKI 早期诊断,其数值变化还可用于评估和监测病情。

### 2.3 IL-18

IL-18 的分子量为 22 kD,是肾小管细胞、巨噬细胞和其他抗原呈递细胞分泌的促炎因子。在缺血性损伤、脓毒症和恶性肿瘤期间,IL-18 释放入尿液,在肾损伤后 6 h 内尿 IL-18 开始升高,12~18 h 达到高峰。一项荟萃分析显示,尿 IL-18 水平预测 AKI 的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.77,表明 IL-18 在早期诊断 AKI 中具有中度以上价值<sup>[16]</sup>。尿 IL-18 易受脓毒症、炎症、肺损伤、心衰、免疫损伤等因素影响,难以预测 AKI 患者的远期预后。但抗 IL-18 治疗的使用可能是未来治疗 AKI 的方法。

### 2.4 CysC

CysC 的分子量为 13 300 D,由有核细胞产生并且几乎完全被肾小球过滤而无肾小管分泌,在近端小管中被完全重吸收,因此尿液中没有大量的 CysC。CysC 不受性别、年龄、肌肉含量的影响,分布容积为肌酐的 1/3,可以 3 倍肌酐的速度达到稳态,因此较 Scr 能更快速地反映肾功能损伤。尿 CysC 的增多表示肾小管损伤,故 CysC 在早期诊断 AKI 及评估预后中有一定优势。研究表明,急性呼吸窘迫综合征的早产新生儿中,当 CysC 临界值  $> 1.3 \text{ mg/L}$  时,诊断 AKI 的灵敏度为 92.3%,特异度为 96%,可预测 AKI 的发生早于肌酐和肾小球滤过率<sup>[17]</sup>。然而,在严重肾损伤中,由于肾小球滤过率明显降低,此时血清 CysC 相对 Scr 来说没有优势。

### 2.5 人软骨糖蛋白 39

目前一种修复阶段蛋白“人软骨糖蛋白 39”似乎有潜力预测 AKI 的严重程度及恢复的可能。它是一种参与炎症、细胞保护和修复的糖蛋白,由包括肾巨噬细胞在内的多种细胞产生。死亡的肾脏供体中,高尿人软骨糖蛋白 39 不仅与 AKI

相关,而且与受体在 6 个月移植功能和肾小球滤过率改善相关,可能表明该标记物的升高可能代表有效修复的开始<sup>[12]</sup>。

总之,目前尚无关于何时使用生物标志物预测肾脏恢复时间的共识。这与 AKI 或 AKD 的严重程度、是否接受肾脏替代治疗等情况相关,但随着肾损伤生物标志物越来越多,这一类别很可能在共识指南中被接受。

### 3 影像学方法

肾功能与肾实质血流灌注有很大关系,因此动态检测肾脏血流灌注可以敏感地反映肾功能变化。目前,放射性核素肾动态显像、螺旋电子计算机断层(computed tomography,CT)增强扫描、磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)、超声是临床应用评估肾脏功能的常用影像学方法。

#### 3.1 放射性核素肾动态显像

放射性核素肾动态显像是目前测定肾小球滤过率的临床标准,经典方法是  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA 肾动态显像 Gates 法。它可以提供双肾形态、肾实质功能、尿路通畅、肾脏血流灌注等各方面信息。然而,当患者的肾小球滤过率降低到一定程度时,此方法测定结果不再准确。因此近年来,肾动态显像 Gates 法的准确性存在一定争议<sup>[18]</sup>。

#### 3.2 螺旋 CT 增强扫描

肾脏 CT 造影剂浓度与 CT 衰减值之间存在良好的线性关系,因此肾脏体积与 CT 强化值的乘积可用于评估肾功能<sup>[19]</sup>。除造影剂外,肾血流灌注也会影响肾脏 CT 值,CT 增强不同阶段的肾血流灌注和肾脏滤过效应对肾脏 CT 值有不同的影响<sup>[19]</sup>。从这方面来说,CT 增强扫描评估肾脏功能及可复性并不准确。

#### 3.3 磁共振成像

MRI 评价肾功能的原理是通过测量肾脏中水分子的扩散、组织灌注等来反映肾组织的病理生理变化。水分子的运动特性可以用表观弥散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)表示。ADC 值结合了弥散和灌注参数,以反映水分子在整个组织中的扩散能力。有研究基于 ADC 值与肾功能指标的相关性,推测 ADC 值可间接反映肾功能受损程度<sup>[20]</sup>。但 ADC 是半定量指标,在诊断肾功能损伤的灵敏度和特异度上仍需要大量研究进一步证实。

虽然上述 3 种检查方法可获取肾脏结构、肾脏血流灌注信息,但受造影剂肾毒性、价格昂贵、放射辐射、无法即时动态检查等因素限制,并不适合实时评估肾损伤患者的肾功能。床旁即时超声在近些年快速发展,目前评估肾脏灌注的超声方法主要有二维超声、多普勒超声阻力指数测定及超声造影。

#### 3.4 二维超声评估肾功能

正常肾脏呈椭圆形,肾实质在二维超声下呈低回声,低

于肝脏和脾脏,肾窦高回声。正常肾脏长径 9~12 cm,横径 5~7 cm,厚度 4~6 cm,肾实质厚 1.4~1.8 cm,肾脏长径是用于肾脏二维测量参数中鉴别急慢性肾脏疾病及评价肾功能最有用的参数。同时二维超声可筛查出因梗阻导致的肾功能不全。急性肾功能不全时,肾实质增厚,肾脏体积有不同程度增大。慢性肾小球肾炎导致的肾功能衰竭患者中,随着疾病进展,肾脏体积逐渐缩小,皮质回声增强,皮髓界限模糊。

#### 3.5 多普勒超声肾脏阻力指数

肾血流量主要由肾血管(包括入球小动脉、出球小动脉和叶间动脉)阻力决定。通过定位上述血管,可以半定量评估肾脏血流灌注的变化。Lerolle N 等<sup>[21]</sup>在诊断为 AKI 的重症患者中发现,通过反复测量叶间动脉或弓形动脉的阻力指数(resistant index,RI),发现 RI 的升高与 AKI 的发生有明显的相关性。通常,健康人的 RI 约为 0.6,高限为 0.7。Darmon M 等<sup>[22]</sup>在使用机械通气的 AKI 重症患者中,利用 RI 值区分 AKI 时限,当  $\text{RI} > 0.795$  时,预测持续性 AKI 敏感度为 82%,特异度为 92%。有研究显示,RI 在 AKI 少尿期和移行期明显升高,通常  $> 0.7$ ,在 AKI 多尿期和恢复期每周进行 2~3 次监测,若 RI 进行性下降,则预后较好;若 RI 持续上升或无明显下降,则预后较差<sup>[23]</sup>。然而,超声测量肾脏 RI 受患者呼吸活动、体位、血管顺应性、腹腔内压力等因素影响,不能精准量化肾脏血液流速。近年来,肾脏 RI 测定评估 AKI 的研究逐渐减少,可能在不同疾病导致的 AKI 患者中,仍然需要更多的研究来评价肾脏 RI 对 AKI 评估严重程度及预测预后的价值。

#### 3.6 超声造影

90%的肾脏灌注集中在肾皮质,并在肾脏损伤的早期阶段,肾皮质全部或局部肾脏灌注均有不同程度的变化。肾脏超声造影成像显示,肾动脉-肾皮质-肾髓质依次快速增强。利用不同时间点的超声对比值和时间-强度曲线(time intensity curve,TIC)进行肾脏病变和肾灌注诊断。对顺铂诱导的急性肾损伤兔模型进行超声造影研究发现,超声造影发现 AKI 早于 Scr,并可评价 AKI 的严重程度<sup>[24]</sup>。Cao W 等<sup>[25]</sup>研究表明,肾超声造影可以动态、非侵入性地监测肾缺血再灌注损伤,并可早期预测从急性肾损伤到慢性肾脏病的进展。超声造影的临床应用逐渐增加,但仍没有公认的肾灌注标准,这在定量肾血流灌注方面有一定局限性。

综上所述,肌酐和尿量是目前诊断及评估肾损伤的最常用指标,但有很多局限性。使用碘己醇清除率评价危重患者的肾小球滤过率是准确的,但目前尚未在临床上广泛使用。生物标志物可判断肾损伤严重程度并在一定程度上提示患者预后,但目前仍不是诊断肾损伤的标准。在研究新型生物标志物的同时,这一类别未来可能会作为肾损伤的诊断和评估标准。在影像学方面,床旁超声是目前 AKI 早期评估肾脏灌注、预测患者预后的良好手段,阻力指数的动态变化对 AKI 患者的预后有一定价值。肾脏超声造影技术虽然研究较

少,但已显示出对肾脏灌注实时评价、无损害、准确性高的特点。利用微泡技术将靶向药物与对比剂联合,将会更加精准地评估 AKI 患者肾脏局部及全面的情况。

## 参 考 文 献

- [1] Fang Y, Ding X, Zhong Y, et al. Acute kidney injury in a Chinese hospitalized population[J]. *Blood Purif*, 2010, 30(2): 120–126.
- [2] Gammelager H, Christiansen CF, Johansen MB, et al. One-year mortality among Danish intensive care patients with acute kidney injury: a cohort study[J]. *Crit Care*, 2012, 16(4): R124.
- [3] Beker BM, Corleto MG, Feiras C, et al. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(4): 705–713.
- [4] Mizuno T, Sato W, Ishikawa K, et al. KDIGO(kidney disease: improving global outcomes) criteria could be a useful outcome predictor of cisplatin-induced acute kidney injury[J]. *Oncology*, 2012, 82(6): 354–359.
- [5] Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(4): 241–257.
- [6] Brändström E, Grzegorzczak A, Jacobsson L, et al. GFR measurement with iohexol and <sup>51</sup>Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13(5): 1176–1182.
- [7] Salmon-Gandonnière C, Helms J, Le Tilly O, et al. Glomerular hyper- and hypofiltration during acute circulatory failure: iohexol-based gold-standard descriptive study[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(8): e623–e629.
- [8] Ostermann M, Kashani K, Forni LG. The two sides of creatinine: both as bad as each other?[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(7): E628–E630.
- [9] Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, et al. Biomarkers in acute kidney injury—pathophysiological basis and clinical performance[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 219(3): 554–572.
- [10] Albert C, Albert A, Kube J, et al. Urinary biomarkers may provide prognostic information for subclinical acute kidney injury after cardiac surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(6): 2441–2452.e13.
- [11] Redahan L, Murray PT. Biomarkers of drug-induced kidney injury[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23(6): 463–469.
- [12] Endre ZH. Assessing renal recovery after acute kidney injury: can biomarkers help?[J]. *Nephron*, 2018, 140(2): 86–89.
- [13] Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(3): 246–255.
- [14] Di SS, Magrini L, De BB, et al. Additive value of blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin to clinical judgement in acute kidney injury diagnosis and mortality prediction in patients hospitalized from the emergency department[J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): R29.
- [15] Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney injury molecule-1(KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury[J]. *Kidney Int*, 2002, 62(1): 237–244.
- [16] Lin X, Yuan J, Zhao Y, et al. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis[J]. *J Nephrol*, 2015, 28(1): 7–16.
- [17] El-Gammacy TM, Shinkar DM, Mohamed NR, et al. Serum cystatin C as an early predictor of acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2018, 78(5): 352–357.
- [18] Assadi M, Eftekhari M, Hozhabrosadati M, et al. Comparison of methods for determination of glomerular filtration rate: low and high-dose Tc-99m-DTPA renography, predicted creatinine clearance method, and plasma sample method[J]. *Int Urol Nephrol*, 2008, 40(4): 1059–1065.
- [19] You S, Ma X, Zhang C, et al. Determination of single-kidney glomerular filtration rate(GFR) with CT urography versus renal dynamic imaging gates method[J]. *Eur Radiol*, 2017, 28(3): 1–8.
- [20] Xu X, Fang W, Ling H, et al. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in patients with chronic kidney disease in patients with chronic kidney disease: initial study[J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(4): 978–986.
- [21] Lerolle N, Guérot E, Faisy C, et al. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index[J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32(10): 1553–1559.
- [22] Darmon M, Schortgen F, Vargas F, et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(1): 68–76.
- [23] Craig WD, Wagner BJ, Travis MD. Pyelonephritis: radiologic-pathologic review[J]. *Radiographics*, 2008, 28(1): 255–276.
- [24] 乔实, 贾化平, 梁会泽, 等. 顺铂致急性肾损伤肾脏血流灌注的超声造影研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2016, 32(11): 1048–1051.
- [25] Cao W, Cui S, Yang L, et al. Contrast-enhanced ultrasound for assessing renal perfusion impairment and predicting acute kidney injury to chronic kidney disease progression[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(17): 1397–1411.

(责任编辑: 冉明会)