

泌尿系疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002369

急性肾损伤生物标志物在危重症患者中的研究进展

罗仁杰¹, 杜晓刚², 陈雪梅¹

(重庆医科大学附属第一医院 1. 急诊科; 2. 肾内科, 重庆 400016)

【摘要】急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是重症监护室(intensive care units, ICU)患者的常见疾病,死亡率高。目前,改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)发布的最新 AKI 临床实践指南仍以血肌酐值及尿量作为 AKI 的诊断标准,对 AKI 的早期发现存在一定局限性。近年来,一些 AKI 生物标志物已经在临床实践中得到验证,如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、白介素-18、肾损伤分子-1、L 型脂肪酸结合蛋白、胰岛素样生长因子结合蛋白-7 和组织抑制金属蛋白酶-2、MicroRNA(miRNA)等,但因 ICU 中 AKI 患者存在更复杂的发病机制和病理生理学改变,这些生物标志物在 ICU 中并没有得到广泛使用,本文就 AKI 的新型生物标志物在 ICU 患者中的研究进展作一综述。

【关键词】急性肾损伤;生物标志物;重症监护室;危重症患者

【中图分类号】R-1; R515.3; R631+4

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-06-17

Advances of acute kidney injury biomarkers in critically ill patients

Luo Renjie¹, Du Xiaogang², Chen Xuemei¹

(1. Emergency Department; 2. Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Acute kidney injury(AKI) is a common disease in intensive care units(ICU), with high mortality. At present, the latest AKI guidelines for clinical practice issued by the Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) are still taking serum creatinine and urine output as the diagnostic criteria of AKI, having certain limitations to early detect AKI. In recent years, some AKI biomarkers have been verified in the clinical practice, such as neutrophil gelatinase-associated lipid carrier protein, interleukin-18, kidney injury molecule-1, L-type fatty acid binding protein, insulin-like growth factor binding protein-7 and tissue inhibitory metalloproteinases-2, MicroRNA(miRNA), etc. However, these biomarkers are not widely used in ICU because AKI patients in intensive care unit(ICU) have more complicated pathogenesis and pathophysiological changes. This article reviewed the progress in new biomarkers of AKI in critically ill patients in ICU.

【Key words】acute kidney injury; biomarkers; intensive care unit; critically ill patients

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是由各种病因引起的肾功能快速下降而出现的临床综合征,是重症监护室(intensive care units, ICU)患者的常见疾病。研究表明,AKI是延长患者 ICU 入住时间、总住院时间,加快慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)进展,以及增加患者长、短期死亡率的重要因素^[1]。早期筛查 ICU 内 AKI 高危患者,采取早期预防和治疗,对改善 ICU 患者预后具有积极意义^[2]。目前 AKI 的诊

断标准经历了 RIFLE(危险、损伤、衰竭、肾功能丧失、终末期肾病)标准(2004)、急性肾损伤网络工作小组(acute kidney injury network, AKIN)标准(2007)和全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)标准(2012)的演变而不断完善,最新的 KDIGO 标准仍以血肌酐值升高、尿量减少作为反映肾损伤严重程度的指标。但是,ICU 患者尿量减少的原因可能是机体应激正常生理反应或肾损伤病理生理反应;同时,部分 AKI 患者因肾脏浓缩功能受损,尿量可不减少甚至增加^[3-4]。此外,ICU 患者尿量还受药物(如利尿剂)、血流动力学、容量负荷状态、人工计量偏差等多因素影响,进而干扰 24 h 内生肌酐清除率的评价。这些均显示 KDIGO 标准对 ICU 患者 AKI 的早期诊断存在一定局限性。针对危重症患者 AKI 的诊断需要更好的评价指标,而理

作者简介:罗仁杰, Email: 807663573@qq.com,

研究方向:脓毒症、多器官功能障碍综合征。

通信作者:陈雪梅, Email: 1557451771@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81202318, 81370816)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20191127.1140.022.html>

(2019-11-28)

想的评价指标应该是敏感、特异、能反映肾脏损伤后病理生理变化、易于测量,且不受外源性物质干扰^[9]。

目前,在各种 AKI 动物模型、AKI 患者血液或(和)尿液中均发现一些新型的 AKI 相关生物标志物。鉴于 ICU 患者复杂的病理生理学改变,将这些生物标记用于临床 AKI 诊断实践尚在探索阶段。本文就 AKI 的生物标志物在危重症患者中的研究进展作一综述。

1 AKI 传统生物标志物

血肌酐 (serum creatinine, Scr) 和胱抑素 (cystatin C, Cys C) 被认为是评价肾功能较传统的生物标志物。肌酐主要来源于体内肌肉中肌酸的代谢,其水平升高只能检测机体肾功能下降,而并不能直接代表肾脏组织细胞的损伤。Scr 值测定受多因素影响,ICU 患者常见的肝功能损伤或营养不良是重要因素。同时,肾脏轻度受损对 Scr 排泄没有影响,其水平可以正常;只有当肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) < 50% 时,Scr 才会轻微上升。研究表明,肾损伤时 Scr 一般在 24~36 h 后才上升,将其作为标志物可能延迟 AKI 诊断^[6]。Cys C 可由体内所有有核细胞产生,是一种非糖基化半胱氨酸蛋白酶抑制剂 (分子量 13.3 kD)。一方面,Cys C 以恒定速率释放到血管内并通过肾小球滤过进入尿液,进而被肾小管重吸收,因此血浆 Cys C 浓度可反映 GFR。另一方面,Cys C 在体内的分布量是肌酐的 1/3,在肾功能下降时血浆 Cys C 浓度会比血肌酐升高得更快,且受性别、种族、肌肉和水合状态影响较肌酐小。研究发现 ICU 发生 AKI 的患者中,血 Cys C 比血肌酐早 1~2 d 升高,故将血 Cys C 作为早期发现 AKI 的生物学指标有一定积极意义^[7]。此外,尿 Cys C 还可反映肾小管损伤程度^[8]。但 Cys C 会受甲状腺功能障碍、吸烟、炎症、肿瘤和糖皮质激素等影响,在危重症患者中的单一使用受到一定限制。

2 新型生物标志物

AKI 病理生理机制^[9]包括血流动力学不稳定、微循环功能障碍、内皮功能紊乱、微血管血栓形成、炎症反应、肾小管细胞损伤、肾静脉淤血、肾小管梗阻、自身免疫和超敏免疫反应、腹腔内高压等。以此为切入点探寻 AKI 生物标志物是目前的一个研究方向。针对 ICU 患者的研究主要集中在机体炎症反应相关的肾小管损伤标志物,包括中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、白介素-18 (interleukin-18, IL-18)、肾损伤分子-1 (kidney injury molecule 1, KIM-1)、L 型脂肪酸结合蛋白 (liver-type fatty acid-binding protein, L-FABP)、组织抑制金属蛋白酶-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2) 和胰岛素样生长因子结合蛋白-7 (insulinlike-growth factor binding-

protein-7, IGFBP-7) 及 MicroRNA 等。

2.1 NGAL

NGAL 又名脂质运载蛋白-2、蛋白酶-3 或噬铁蛋白,广泛存在于体内除脑组织及心脏组织外的组织中,正常情况下,NGAL 在血液及尿液中的浓度均为 0~20 ng/mL。2003 年, Mishra 等^[10]证实缺血性肾损伤后尿液中 NGAL 迅速上升。随后相关研究发现尿 NGAL 的水平相比血肌酐更能特异性反映 AKI 的损伤程度^[11-12],并且发现血 NGAL 的水平与 AKI 严重程度成正相关^[13]。Matsa^[14]和 Yegenaga^[15]等进一步发现患者在入住 ICU 时,血、尿 NGAL 水平对 ICU 患者 72 h 内 AKI 发生率具有预测价值。在多发伤及脓毒症患者中,研究表明尿 NGAL 对其发生 AKI 也具有预测价值^[16-17]。肾脏活检证实缺血、毒性损伤或脓毒症后,NGAL 主要在肾近端小管表达。因而,连续测量 ICU 患者血、尿 NGAL 可能对预测 AKI 发生有较好价值。然而,研究也表明血 NGAL 在脓毒症或炎症反应中均会表达上调,导致血 NGAL 水平在具重度炎症反应且合并 AKI 的危重症患者中诊断特异性降低。此外,在未合并 AKI 的重症急性胰腺炎、慢性阻塞性肺疾病患者中也发现血 NGAL 水平升高,均提示血 NGAL 在 AKI 诊断中的局限性^[18-19]。

2.2 IL-18

IL-18 又称干扰素- γ 诱导因子,属 IL-1 家族,主要由单核巨噬细胞产生,但肝、脾和小肠上皮等细胞在生理情况下也可表达。研究表明,急性呼吸窘迫综合征合并 AKI 患者尿 IL-18 值早于 Scr 1~2 d 升高^[20]。Siew^[21]和 Slocum^[22]等研究也发现 ICU 患者入院时尿 IL-18 值在预测其 24 h 和 48 h 内发生 AKI 及与发生 AKI 患者 28 d 内的复合终点 (包括 28 d 内的死亡率及是否需要肾脏替代治疗) 有关;同时,在肾脏缺血性损伤的研究中发现,IL-18 水平可在损伤后 4~6 h 开始上升,在 12 h 达峰值,48 h 内仍维持在较高水平。以上均提示,IL-18 的高表达有助于早期发现和预防 AKI。但 IL-18 是一种非特异性炎症标志物,在心肺损伤、尿路感染、脓毒症、炎症性关节炎、炎症性肠病、系统性红斑狼疮、牛皮癣、肝炎和多发性硬化症中均可升高^[23],这也降低了尿 IL-18 在 AKI 诊断中的特异性。

2.3 KIM-1

KIM-1 是一种 I 型跨膜糖蛋白,在血细胞、淋巴结、脾脏和泪腺中均有表达。KIM-1 mRNA 在正常肾组织中几乎不表达,尿液中 KIM-1 含量更少,而在肾脏缺血损伤时高度 (超过 100 倍) 表达于受损肾小管上皮细胞,进而在金属基质蛋白酶 (metal matrix protease, MMP) 的作用下裂解为可溶性片段释放到细胞外,排入尿液^[24]。在几项相关的荟萃分析中发现 KIM-1 诊断/预测 AKI 的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.72~0.86,灵敏度为 74.0%,特异性为 86.0%,心脏搭桥术后 2~6 h 可达 90%、12 h 下降为 74%^[25-26],提示恰当时间点的 KIM-1 值测定可能提高其对 AKI 诊断的敏感度。此外,Nejat 等^[27]研究 ICU 内 AKI 患者时发现,以 48 h 作为终点,非 AKI 患者、48 h 内肾功能恢复的肾前性 AKI 患者 ($P=$

0.028)和超过 48 h 肾功能未恢复的 AKI 患者($P=0.034$)尿 KIM-1 值存在统计学差异,提示尿 KIM-1 水平可能反映肾结构性损伤程度,有助于 AKI 病因鉴别。

2.4 L-FABP

L-FABP 又称脂肪酸结合蛋白-1,在脂肪酸的长链转运及减轻体内氧化应激中发挥重要作用,主要在肝脏中表达,也可在肾近端小管上皮细胞中表达。其在肾小管周围毛细血管血流减少导致肾小管上皮细胞缺氧时排入尿液。目前研究表明,在急性肾小管坏死、脓毒症、细胞毒素、造影剂相关的肾损伤中,24 h 内尿 L-FABP 显著升高^[28-29]。Doi 等^[30]研究发现,L-FABP 水平升高患者在入院第 1 周内具有高 AKI 罹患风险。几项荟萃分析也证实尿 L-FABP 对 AKI 的诊断效能(灵敏度为 74.5%,特异度为 77.6%)^[31]和预测能力($AUC=0.72$, $95\%CI=0.60\sim0.85$)^[32]。由于 L-FABP 主要在肝脏中表达,若同时存在肝脏疾患,其在肾脏疾病中诊断的特异性降低。但白细胞减少或全身炎症反应对尿 L-FABP 值影响不大,故在炎症性疾病(如脓毒症)并排除肝脏疾患时,尿 L-FABP 对 ICU 患者 AKI 的预测及早期诊断具有较高价值。

2.5 IGFBP-7 和 TIMP-2

目前研究发现,IGFBP-7 联合 TIMP-2 在 AKI 诊断中具有较高价值^[32-34]。IGFBP-7 是一种分泌性蛋白,在各组织中广泛表达,参与细胞增殖、迁移、凋亡和衰老调节;而 TIMP-2 是一种内源性金属蛋白酶抑制剂,参与调节细胞的生长和凋亡。当发生 AKI 时,肾小管上皮细胞可分泌 IGFBP-7 和 TIMP-2,均可诱导 AKI 患者肾小管上皮细胞阻滞在细胞周期的 G₁ 期,防止细胞在其受损的情况下分裂,直到 DNA 损伤被修复,这可能是减轻 AKI 的一种早期应答机制。Kashani 等^[35]发现,成人 ICU 患者血液和尿液联合检测 TIMP-2 及 IGFBP-7 水平对入院 12 h 内 AKI 有预测作用($AUC=0.80$),优于既往报道的其他 AKI 标志物;且 $[TIMP-2] \cdot [IGFBP-7] > 0.3 (ng/mL)^2 / 1\ 000$ 时,AKI 风险显著升高。随后进一步对 $[TIMP-2] \cdot [IGFBP-7]$ 的截断值进行分析,证实 $[TIMP-2] \cdot [IGFBP-7] = 0.3 (ng/mL)^2 / 1\ 000$ 具有预测 AKI 发生的高灵敏度(89%), $2.0 (ng/mL)^2 / 1\ 000$ 具有高特异度(95%)^[36]。同时有研究表明,与 $[TIMP-2] \cdot [IGFBP-7] \leq 0.3 (ng/mL)^2 / 1\ 000$ 相比,该值 $> 0.3 (ng/mL)^2 / 1\ 000$ 的患者发生 AKI 的风险增加 7 倍^[37]。美国食品和药物管理局批准的 NephroCheck®(NC)仪器可检测尿 $[TIMP-2] \cdot [IGFBP-7]$ 值来预测患者在入住 ICU 24 h 内发生中至重度 AKI 的风

险。Daubin 等^[38]进一步研究发现,NC 对一过性 AKI 患者更敏感。Xie 等^[39]运用 NC 仪器检测患者尿液 $[TIMP-2] \cdot [IGFBP-7]$ 值,发现 AKI 患者中 NC(+)的终点生存率(34.4%)与 NC(-)的终点生存率(67.4%)差异具有统计学意义($P < 0.000\ 1$),提示 ICU 中高危罹患 AKI 患者的尿液 $[TIMP-2] \cdot [IGFBP-7]$ 值对其预后判断有一定价值。

2.6 MicroRNAs

MicroRNAs 是一种长度在 19~25 个核苷酸的非蛋白编码 RNA 分子,在转录后水平中通过介导靶基因 mRNA 的剪切和抑制靶基因 mRNA 的翻译 2 种方式调控靶基因表达,并参与细胞周期调控、细胞凋亡、干细胞分化、代谢、病毒复制等多种生物学过程。目前在人类中已发现超过 2 500 个 microRNA^[40]。在以肾脏近端小管细胞特异性敲除 Dicer(mi-croRNA 生成的关键酶)的小鼠模型中,研究显示 microRNAs 可能调控肾小管细胞的凋亡而参与 AKI^[41]。目前已证实超过 20 个单独的 microRNA 在 ICU 并发 AKI 的患者中有不同表达(表 1)。其中,Lan 等^[42]研究发现 ICU 中并发 AKI 患者尿 miR-494 升高时间早于 Scr 和尿素氮上升的时间;Aguado 等^[43]证实血清 miR-210-3p、miR-126-3p、miR-29a-3p 和 miR-146a-5p 还可估测 AKI 的严重程度(AKIN 分期)。研究也发现 MicroRNA 在心脏手术、造影剂相关的 AKI 均有上调或下调^[44-45]。故探究 MicroRNA 在 AKI 病理生理中的作用可能有利于改善 ICU 中 AKI 患者的预后及提供新的治疗途径。

2.7 其他新型标志物

最近,一些研究中发现许多潜在的生物标志物可用于 ICU 中 AKI 患者的早期诊断,ICU 患者血液及尿液中成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor-23,FGF-23)是一种有潜在价值的 AKI 相关生物标记物。研究发现,AKI 患者的血 FGF-23 明显升高($P < 0.001$),同时尿液中 FGF-23 与肌酐的比值也明显升高($P < 0.001$),且可预测患者 AKI 的严重程度($P < 0.001$)^[46]。在另一项研究中,发现尿 N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶(N-acetyl-β-D-glucosaminidase,NAG)水平与 ICU 患者入院后 1 周内 AKI 发生率、14 d 死亡率相关^[47]。还有研究发现在不同类型的 AKI 患者(如缺血性、造影剂相关、脓毒症或药物诱导)尿液中,神经轴突导向分子-1(netrin-1)水平均较健康对照组升高^[50-51]。其他已被评估的生物标志物包括视黄醇结合蛋白、血管紧张素原、钠氢交换体-3、钙网蛋白、前脑啡肽、富含半胱氨酸肝素结合蛋白-61、可溶性髓粒细胞触

表 1 microRNA 在 ICU 并发 AKI 患者中的表达情况

文献来源	表达上调的 microRNAs	表达下调的 microRNAs
Lan 等 ^[42]	miR-494	
Lorenzen 等 ^[46]	miR-210	miR-16、miR-320
Saikumar 等 ^[47]	miR-21、miR-155	miR-155
Ramachandran 等 ^[48]	miR-21、miR-200C、miR-423	miR-4640
Aguado 等 ^[43]	miR-26b-5p	miR-101-3p、miR-127-3p、miR-210-3p、miR-126-3p、miR-26b-5p、 miR-29a-3p、miR-146a-5p、miR-27a-3p、miR-93-3p、miR-10a-5p

发受体-1 等。这些新型 AKI 标志物是否能在具有特殊病理生理过程的 ICU 患者中应用,仍需进一步探究。

3 总结及展望

特异性 AKI 相关生物标记物在 ICU 中的寻找和运用是一个热点、难点。因 AKI 是一种临床综合征,并由多种不同病因(包括急性肾小管坏死、急性间质性肾炎、急性肾小球和血管性肾脏病、肾前性氮质血症和急性肾后性梗阻性肾病等)引起,且同一患者的 AKI 可由一种以上的病因导致;同时,危重症患者具有特殊的病理生理状态,常常合并多器官功能损伤(如循环休克、创伤、脓毒血症、药物中毒等),而罹患 AKI 的 ICU 患者其容量状态、血液学及尿液学相关检查受到多种因素影响,故确定适当的生物标记物及其测量时间和频率并在单个患者中解释临床现象是极其困难的,而鉴别 AKI 发生的病因和深入探究其发生的病理生理过程,可能为今后的 AKI 有效预防及早期治疗提供更好的理论基础^[9]。目前,临床实践中并没有诊断 AKI 的金标准,以生物标志物诊断 AKI 及预测 AKI 发生的研究中均采用血肌酐及尿量诊断标准为对照,但因血肌酐及尿量用于诊断 AKI 本身就存在一定的争议,故影响了生物标志物在 AKI 患者中应用的准确性。近年来所发现的 NGAL、IL-18、KIM-1、L-FABP、TIMP-2 联合 IGFBP7 及 MicroRNA 等生物标志物在 ICU 中 AKI 患者的早期诊断,尤其是在一些特定类型的 AKI(如心脏手术后 AKI)患者的早期诊断中具有一定的临床应用价值,但仍需进一步多中心随机对照研究以评估其在 AKI 预测、诊断中的价值。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Mas-Font S, Ros-Martinez J, Pérez-Calvo C, et al. Prevention of acute kidney injury in intensive care units[J]. *Med Intensiva*, 2017, 41(2): 116–126.
- [3] Khwaja A. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): 179–184.
- [4] Vaara ST, Parviainen I, Pettilä V, et al. Association of oliguria with the development of acute kidney injury in the critically ill[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(1): 200–208.
- [5] Khawaja S, Jafri L, Siddiqui I, et al. The utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients[J]. *Biomark Res*, 2019, 71: 4.
- [6] Ostermann M, Kashani K, Forni LG. The two sides of creatinine: both as bad as each other?[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(7): E628–630.
- [7] Leem AY, Park MS, Park BH, et al. Value of serum cystatin C measurement in the diagnosis of sepsis-induced kidney injury and prediction of renal function recovery[J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58(3): 604–612.
- [8] Pickering JW. Challenges facing early detection of acute kidney injury in the critically ill[J]. *World J Crit Care Med*, 2012, 1(3): 61–66.
- [9] Ostermann M, Liu K. Pathophysiology of AKI[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2017, 31(3): 305–314.
- [10] Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(10): 2534–2543.
- [11] Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(3): 610–621.
- [12] Paragas N, Qiu A, Zhang Q, et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time[J]. *Nat Med*, 2011, 17(2): 216–222.
- [13] Soto K, Papoila AL, Coelho S, et al. Plasma NGAL for the diagnosis of AKI in patients admitted from the emergency department setting[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(12): 2053–2063.
- [14] Matsa R, Ashley E, Sharma V, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of new onset acute kidney injury in critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2014, 18(4): R137.
- [15] Yegenaga I, Kamis F, Baydemir C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a better biomarker than cystatin C for the prediction of imminent acute kidney injury in critically ill patients[J]. *Ann Clin Biochem*, 2017, 55(2): 190–197.
- [16] Fan H, Zhao Y, Zhu J, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic patients with and without acute kidney injury[J]. *Ren Fail*, 2014, 36(9): 1399–1403.
- [17] Makris K, Markou N, Evodia E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2009, 47(1): 79–82.
- [18] Chakraborty S, Kaur S, Muddana V, et al. Elevated serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early predictor of severity and outcome in acute pancreatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(9): 2050–2059.
- [19] Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2010, 16(6): 526–532.
- [20] Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, et al. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(10): 3046–3052.
- [21] Siew ED, Ikizler TA, Gebretsadik T, et al. Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(8): 1497–1505.
- [22] Slocum JL, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine?[J]. *Transl Res*, 2012, 159(4): 277–289.
- [23] Chang C, Fan P, Lin C, et al. Elevation of interleukin-18 correlates with cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular events[J]. *Medicine*, 2015, 94(42): e1836.

- [24] Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies[J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(5): 478-485.
- [25] Shao X, Tian L, Xu W, et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e84131.
- [26] Ho J, Tangri N, Komenda P, et al. Urinary, plasma, and serum biomarkers' utility for predicting acute kidney injury associated with cardiac surgery in adults: a meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(6): 993-1005.
- [27] Nejat M, Pickering JW, Devarajan P, et al. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury[J]. *Kidney Int*, 2012, 81(12): 1254-1262.
- [28] Kokkoris S, Pipili C, Grapsa E, et al. Novel biomarkers of acute kidney injury in the general adult ICU: a review[J]. *Ren Fail*, 2013, 35(4): 579-591.
- [29] Hishikari K, Hikita H, Nakamura S, et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure[J]. *Cardiorenal Med*, 2017, 7(4): 267-275.
- [30] Doi K, Negishi K, Ishizu T, et al. Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(11): 2464-2469.
- [31] Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Doi K, et al. Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(3): 430-439.
- [32] Pozzoli S, Simonini M, Manunta P. Predicting acute kidney injury: current status and future challenges[J]. *J Nephrol*, 2018, 31(2): 209-223.
- [33] Heung M, Ortega LM, Chawla LS, et al. Common chronic conditions do not affect performance of cell cycle arrest biomarkers for risk stratification of acute kidney injury[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(10): 1633-1640.
- [34] Liu C, Lu X, Mao Z, et al. The diagnostic accuracy of urinary [TIMP-2]·[IGFBP7] for acute kidney injury in adults: a PRISMA-compliant meta-analysis[J]. *Medicine*, 2017, 96(27): e7484.
- [35] 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.
- [36] Hoste EA, McCullough PA, Kashani K, et al. Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(11): 2054-2061.
- [37] Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(8): 932-939.
- [38] Daubin D, Cristol JP, Dupuy AM, et al. Urinary biomarkers IGF-BP7 and TIMP-2 for the diagnostic assessment of transient and persistent acute kidney injury in critically ill patients[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e169674.
- [39] Xie Y, Ankawi G, Yang B, et al. Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP-2) * IGF-binding protein-7 (IGFBP7) levels are associated with adverse outcomes in patients in the intensive care unit with acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(6): 1486-1493.
- [40] Jones TF, Bekele S, O'Dwyer MJ, et al. MicroRNAs in acute kidney injury[J]. *Nephron*, 2018, 140(2): 124-128.
- [41] Wei Q, Bhatt K, He H, et al. Targeted deletion of Dicer from proximal tubules protects against renal ischemia-reperfusion injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(5): 756-761.
- [42] Lan Y, Chen H, Lai P, et al. MicroRNA-494 reduces ATF3 expression and promotes AKI[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(12): 2012-2023.
- [43] 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.
- [44] Zhang L, Xu Y, Xue S, et al. Implications of dynamic changes in miR-192 expression in ischemic acute kidney injury[J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(3): 541-550.
- [45] Gutierrez-Escolano A, Santacruz-Vazquez E, Gomez-Perez F. Dysregulated microRNAs involved in contrast-induced acute kidney injury in rat and human[J]. *Ren Fail*, 2015, 37(9): 1498-1506.
- [46] 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.
- [47] Saikumar J, Hoffmann D, Kim T, et al. Expression, circulation, and excretion profile of microRNA-21, -155, and -18a following acute kidney injury[J]. *Toxicol Sci*, 2012, 129(2): 256-267.
- [48] Ramachandran K, Saikumar J, Bijol V, et al. Human miRNome profiling identifies microRNAs differentially present in the urine after kidney injury[J]. *Clin Chem*, 2013, 59(12): 1742-1752.
- [49] Leaf DE, Jacob KA, Srivastava A, et al. Fibroblast growth factor 23 levels associate with AKI and death in critical illness[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(6): 1877-1885.
- [50] Tu Y, Wang H, Sun R, et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury[J]. *Ren Fail*, 2014, 36(10): 1559-1563.
- [51] El Sharkawy A, El Wakil H, Naga Y, et al. Assessment of urinary netrin-1 as a marker for progression of acute kidney injury in critically ill patients: prospective cohort study[J]. *J Kidney*, 2018, 4: 1.
- [52] Lameire N, Vanmassenhove J, Van Biesen W, et al. The cell cycle biomarkers: promising research, but do not oversell them[J]. *Clin Kidney J*, 2016, 9(3): 353-358.

(责任编辑:冉明会)