

急性肾损伤新型生物标志物的研究进展及其在早期诊断与预后评估中的价值

赵薇 郑海兰 (通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林延吉 133000)

【摘要】急性肾损伤(AKI)是一种常见的临床综合征,以肾功能急剧下降为特征,与高死亡率、慢性肾脏病进展及医疗资源增加密切相关。传统肾功能标志物如血清肌酐和尿素氮在敏感性和特异性方面存在显著局限性,无法实现早期诊断和及时干预。近年来,随着分子生物学和蛋白质组学技术的飞速发展,一系列新型生物标志物逐渐被发现并应用于临床。本文系统综述了脓毒症AKI诊断标志物sCD35-uEV、肾小管损伤标志物NGAL、KIM-1、L-FABP、炎症标志物IL-18、功能标志物胱抑素C以及预后预测标志物sTNFR1、miR-17-5p和HCAR的研究进展,详细探讨这些标志物在AKI早期诊断、病因鉴别、危险分层和预后评估中的临床应用价值,同时分析当前面临的挑战并展望未来发展方向。

【关键词】急性肾损伤;生物标志物;早期诊断;预后评估

Research progress on novel biomarkers for acute kidney injury and their value in early diagnosis and prognostic evaluation

Zhao Wei Zheng Hailan (corresponding author)

(Yanbian University Affiliated Hospital Yanji, Jilin 133000)

[Abstract] Acute kidney injury (AKI) is a common clinical syndrome characterized by a sharp decline in renal function, closely related to high mortality, progression of chronic kidney disease, and increased medical resources. Traditional renal function markers such as serum creatinine and urea nitrogen have significant limitations in sensitivity and specificity, and cannot achieve early diagnosis and timely intervention. In recent years, with the rapid development of molecular biology and proteomics technology, a series of novel biomarkers have gradually been discovered and applied in clinical practice. This article systematically reviews the research progress of diagnostic markers sCD35-uEV for sepsis AKI, renal tubular injury markers NGAL, KIM-1, L-FABP, inflammatory marker IL-18, functional marker cystatin C, and prognostic markers sTNFR1, miR-17-5p, and HCAR. The clinical application value of these markers in early diagnosis, etiological differentiation, risk stratification, and prognostic evaluation of AKI is discussed in detail. At the same time, the current challenges are analyzed and future development directions are discussed.

[Key words] acute kidney injury; Biomarkers; Early diagnosis; Prognostic assessment

1 传统诊断标志物的局限性

血清肌酐作为目前 AKI 诊断和分期的金标准,其局限性主要源于其独特的生理特性。肌酐是肌肉代谢的产物,其血清浓度受肌肉总量影响显著。在相同肾功能水平下,老年、女性或营养不良患者的肌酐值通常偏低,可能掩盖真实的肾功能损伤程度。

从药代动力学角度分析,肌酐在体内的分布符合多室模型。研究表明,肌酐从产生到在血液中达到平衡需要经过细胞内→间质→血浆三个 compartment,每个环节都存在转运延迟。Uemura 的模拟研究显示,当肾小球滤过率(GFR)急剧下降后,肌酐需要约5天时间才能达到新的平衡,而胱抑素C仅需3天^[1]。这种动力学滞后使得基于肌酐的估算肾小球滤过率(eGFR)在AKI早期严重低估实际肾功能损失,

导致pRIFLE分级系统将本属"衰竭"期的患者误判为"风险"级,显著影响治疗时机和临床试验入组标准。

此外,肌酐仅能在肾小球发生功能性改变后反映肾功能变化,而无法检测早期的结构性损伤。在肾小管损伤已经发生但肾小球滤过功能尚维持的阶段,肌酐水平可能完全正常,待其升高时,肾损伤往往已不可逆转。特别是在肝硬化等特殊患者群体中,由于肌肉萎缩和蛋白质合成减少,肌酐评估肾功能的可靠性进一步降低。

基于上述局限性,开发能够早期、准确反映肾实质损伤的新型生物标志物成为改善AKI患者预后的关键。

2 新型生物标志物的分类与特性

2.1 肾小管损伤标志物

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL) 是研究最广泛的早期 AKI 标志物之一。在肾小管损伤发生后 2-4 小时内, 尿液中 NGAL 水平即显著升高, 远早于血清肌酐的变化。在儿童 AKI 研究中, AKI 组尿 NGAL 在 SCr 未升高前已明显升高, 且与 AKI 严重程度正相关 ($r=0.608$, $P<0.05$)^[2]。NGAL 对缺血性和肾毒性 AKI 尤其敏感, 但在脓毒症和慢性肾脏病基础上的急性损伤中特异性较低。

肾损伤分子-1 (KIM-1) 是一种跨膜糖蛋白, 在正常肾脏中几乎不表达, 而在近端肾小管损伤后显著上调。KIM-1 的特异性高于 NGAL, 特别是在区分肾前性氮质血症和急性肾小管坏死方面具有重要价值。研究发现, 尿 KIM-1 水平不仅与 AKI 严重程度相关 ($r=0.478$, $P<0.05$), 还能预测肾功能的恢复情况^[3]。

肝型脂肪酸结合蛋白 (L-FABP) 在肾小管氧化应激状态下高表达, 是反映肾髓质缺氧的敏感指标。目前, 研究人员已开发出 RENISCHEM L-FABP POC 检测方法, 可在床旁快速测定尿 L-FABP 水平, 预测心脏和血管造影术后 2 天内发生对比剂诱导的急性肾损伤 (CI-AKI) 风险。这一进展对高危患者的实时风险评估和干预决策具有重要意义。

2.2 炎症与免疫反应标志物

白细胞介素-18 (IL-18) 是另一种重要的 AKI 炎症标志物。在缺血再灌注损伤模型中, 肾小管上皮细胞 caspase-1 激活导致 IL-18 释放入尿, 参与 AKI 的炎症瀑布反应。临床研究显示, 尿 IL-18 在 AKI 诊断中的表现介于 NGAL 和 KIM-1 之间, 与 SCr 呈正相关 ($r=0.424$, $P<0.05$), 在延迟性肾损伤评估中具有独特价值。

可溶性肿瘤坏死因子受体 1 (sTNFR1) 近年来被证实是预测 AKI 后长期肾脏结局的强预测因子。ASSESS-AKI 研究对 723 名 AKI 患者随访 3 年, 发现 sTNFR1 是预测主要不良肾脏事件 (MAKE) 的核心预测因子之一, 与蛋白尿、利尿剂使用等共同构成简化预测模型 ($AUC=0.78$)。

2.3 肾小球损伤标志物

长期以来, AKI 生物标志物研究主要聚焦于肾小管损伤, 而肾小球细胞损伤的标志物相对缺乏。东南大学吕林莉教授团队通过单囊泡表面蛋白组学技术, 首次绘制了脓毒症 AKI 患者尿液单个细胞外囊泡亚群构成和差异蛋白图谱。他们发现, 源自肾小球足细胞的单个细胞外囊泡 CD35 (sCD35-uEV) 在脓毒症 AKI 诊断和预后预测中具有高度价值^[4]。

重要的是, sCD35-uEV 在亚临床期脓毒症 AKI 即出现显著变化, 这种变化在传统肾功能指标异常前即可被检测, 且与肾损伤严重程度呈现动态相关。通过单细胞转录组与空间多组学联合分析, 研究证实 sCD35-uEV 的减少直接反映

肾小球足细胞损伤, 揭示了一直以来被忽略的足细胞损伤对脓毒症 AKI 的重要影响。

2.4 新型功能标志物与其他

胱抑素 C 与肌酐不同, 其产生于所有有核细胞, 不受肌肉量、年龄和性别影响。胱抑素 C 分子量小, 可自由通过肾小球滤过膜, 随后被近端小管细胞完全摄取和降解, 不被肾小管分泌。Uemura 的动力学模型显示, GFR 变化后, 胱抑素 C 达到新稳态所需时间比肌酐短约 2 天。在婴幼儿 AKI 评估中, 研究者还开发了年龄调整 z 评分系统 ($\Delta \geq 0.5$ =可能 AKI; $\Delta \geq 1.0$ =很可能 AKI), 有效解决了婴幼儿生长发育过程中生物标志物基线值变化的问题。

微小 RNA 和复合标志物是另一类新兴 AKI 生物标志物。研究显示, 血清 miR-17-5p 表达上调和超敏 C 反应蛋白与白蛋白比值 (HCAR) 增大均是 AKI 患者预后不良的独立危险因素。两者联合检测预测 AKI 预后不良的 AUC 可达 0.830, 显著优于单一指标检测 (miR-17-5p 单独检测 $AUC=0.725$, HCAR 单独检测 $AUC=0.759$)。

3 新型生物标志物在早期诊断中的应用

3.1 脓毒症急性肾损伤的早期诊断

脓毒症是 AKI 最常见的原因之一, 约占所有 AKI 病例的 50%, 重症监护室中这一比例更高。脓毒症 AKI 具有高死亡率和高并发症风险, 一直是临床救治的难点。传统诊断方法依赖血清肌酐等滞后的功能性指标, 无法实现早期识别和及时干预。

尿液细胞外囊泡作为肾脏细胞释放的生物信息载体, 具备无创损伤性标志物的潜力。吕林莉教授团队通过基于临近编码分析的单囊泡表面蛋白组学技术, 克服了细胞外囊泡高度异质性和混杂来源的难题, 成功鉴定出 sCD35-uEV 这一新型诊断标志物。多中心临床验证显示, sCD35-uEV 不仅具有较高的诊断价值, 还与脓毒症 AKI 患者多个不良预后, 包括死亡风险、持续性 AKI 以及进展至急性肾脏病的风险有关。

3.2 对比剂诱导的急性肾损伤预测

对比剂诱导的急性肾损伤 (CI-AKI) 是医源性 AKI 的常见原因, 占住院 AKI 的 10% 左右。CI-AKI 风险预测对高危患者的识别和预防策略制定至关重要。RENISCHEM L-FABP POC 检测的临床验证研究 (SAKURA-POC) 正是针对这一需求设计。

该研究采用前瞻性观察队列设计, 计划纳入 450 例接受心导管插入术并使用碘化造影剂的患者。主要终点是术后 2 天内发生 AKI (根据 KDIGO 标准)。研究者将通过床旁检测

尿液 L-FABP 水平, 验证其预测 CI-AKI 风险的能力。已知 CI-AKI 的病理机制涉及造影剂的直接化学毒性和血管收缩导致的髓质缺氧, L-FABP 作为氧化应激标志物, 理论上能早期反映这一过程^[5]。

这类研究的临床意义在于, 及早识别 CI-AKI 高风险患者可以促进改善患者管理, 例如通过选择替代成像方法、使用等渗造影剂、加强水化预防等, 最终降低 CI-AKI 发生率。

4 新型生物标志物在预后评估中的价值

4.1 预测死亡风险

AKI 住院患者死亡率高达 30%–50%, 准确预测死亡风险对治疗强度决策和姑息治疗介入时机具有重要意义。血清 miR-17-5p 和 HCAR 联合检测在这一领域展现出良好前景。

一项纳入 268 例 AKI 患者的研究根据 28 天疾病转归分为生存组 (n=226) 与死亡组 (n=42), 比较了两组临床资料、血清 miR-17-5p 表达以及 HCAR。多因素回归分析显示, 使用血管活性药物、血清 miR-17-5p 表达上调和 HCAR 增大均为 AKI 患者预后不良的独立危险因素 (P<0.05)。

ROC 曲线分析显示, 血清 miR-17-5p、HCAR 以及二者联合检测预测 AKI 患者预后不良的 AUC 分别为 0.725、0.759 以及 0.830, 且联合检测的预测价值显著优于单一指标 (P<0.05)。这表明生物标志物组合可能在 AKI 预后预测中发挥协同作用。

4.2 评估肾脏功能恢复

约 30%–40% 的 AKI 患者存在肾功能恢复延迟, 这些患者进展为 CKD 的风险显著增加。预测肾功能恢复情况对制定随访计划和肾脏保护策略至关重要。

ASSESS-AKI 研究通过分析 75 个变量 (包括人口学、临床指标和生物标志物如 sTNFR1、尿 EGF 等), 构建了预

测主要不良肾脏事件 (MAKE) 的模型。结果显示, 随机森林 (AUC=0.80) 和 LASSO (AUC=0.79) 表现优异^[6]。

特别值得注意的是, 简化预测模型仅需几个关键指标即可实现高效预测: 包含蛋白尿、sTNFR1、利尿剂使用等变量的模型预测 MAKE 的 AUC=0.78; 而包含 eGFR、尿蛋白、sTNFR1、尿 YKL-40 的模型预测肾脏特异性结局 (eGFR 下降/终末期肾病) 的 AUC 高达 0.82。这种简化模型使筛查效率提高 55%, 需筛查人数从 3.55 降至 1.97, 极大提升了肾病管理的成本效益。

5 结论

急性肾损伤新型生物标志物的发现和验证正在彻底改变 AKI 的临床实践。从传统功能标志物血清肌酐和尿素氮, 到现代结构损伤标志物 NGAL、KIM-1、L-FABP, 再到最新发现的 sCD35-uEV 和预后预测标志物 sTNFR1、miR-17-5p 与 HCAR, AKI 诊断与评估的精准性和时效性显著提高。

这些新型生物标志物不仅使 AKI 早期诊断——在血清肌酐升高前数小时甚至数天发现肾损伤——成为可能, 还能实现病因鉴别、危险分层和预后评估, 为个性化治疗和随访策略制定提供依据。特别是生物标志物组合检测, 通过整合不同病理生理过程的信息, 展现出较单一标志物更优异的诊断和预测性能。

尽管在标准化、技术转化和成本效益方面仍面临挑战, 但随着多组学技术、人工智能分析和快速检测技术的进步, AKI 生物标志物必将在不久的将来更广泛应用于临床。最终, 这些进步将推动 AKI 管理从传统的“反应性”模式 (基于功能改变) 向现代化的“预见性”模式 (基于结构损伤) 转变, 实现早期干预和改善患者预后, 减轻 AKI 这一重大公共卫生问题的负担。

参考文献:

- [1] Vijayan, Anitha. Tackling AKI: prevention, timing of dialysis and follow-up[J]. Nature reviews. Nephrology. 2022, 18 (2): 87–88.
- [2] 刘广义. 预测 AKI 后肾脏进展风险的生物标记物[J]. 中华肾脏病杂志, 2025, 28 (3): 112–115.
- [3] Kellum John A., Romagnani Paola, Ashuntantang Gloria, 等. Acute kidney injury[J]. Nature Reviews Disease Primers. 2021, 7 (1): 103–106.
- [4] Hikari Dx, Inc. RENISCHEM L-FABP POC 检测的临床验证 (SAKURA-POC) [EB/OL]. ClinicalTrials.gov: NCT04864847, 2025-07-23.
- [5] 孙泽源, 鄢高亮, 王栋, 等. 血及尿 DKK3 在造影剂所致急性肾损伤中的预测价值[J]. 现代医学. 2022, 50 (6): 39–42.
- [6] van der Slikke Elisabeth C., Star Bastiaan S., van Meurs Matijs, 等. Sepsis is associated with mitochondrial DNA damage and a reduced mitochondrial mass in the kidney of patients with sepsis-AKI[J]. Critical Care. 2023, 27 (1): 679–682.