

NGAL 在诊断肝硬化患者急性肾功能损伤中的研究进展*

葛 斌^{1,2} 综述, 刘 艳², 俸家富^{3△} 审校

(1. 西南医科大学, 四川泸州 646000; 2. 成都市郫县人民医院检验科 611730;

3. 西南医科大学附属绵阳市中心医院检验科, 四川绵阳 621000)

关键词: 肝硬化; 急性肾功能损伤; 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.04.029

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)04-0508-03

肝硬化是各种慢性肝病均可能发展至的晚期阶段,其失代偿期时常出现腹水、自发性腹膜炎和/或肝肾综合征等并发症。急性肾损伤(AKI)是失代偿期肝硬化患者出现的严重并发症之一,其发病机制主要是因为患者血流动力学紊乱、肾毒性损伤和炎性反应,导致肾小管上皮细胞的损伤,并最终导致肾小球滤过率(GFR)下降。肝硬化患者发生 AKI 后,多预后不良。据文献报道,肝硬化住院患者 AKI 发生率高达 19%~20%^[1]。常见的 AKI 疾病包括肾前性氮质血症、肝肾综合征(HRS)和急性肾小管坏死^[1-2]。研究表明,肝硬化患者的病死率与肾功能损伤的严重程度密切相关^[3-5]。尽管对肝硬化患者 AKI 的研究不断深入,诊疗措施也有一定程度的改良和发展,但其预后依然较差。缺乏敏感、特异、及时、简便的诊断和(或)鉴别诊断的生物学标记物是主要的原因之一。临床医生不能在肝硬化患者 AKI 早期或发生、发展过程中及时地发现和评估病情,进而实施积极地干预或治疗。

1 新的 AKI 定义

过去对 AKI 的定义,不同的国际组织分别制订了不同的标准。2004 年急性透析质量倡议小组(ADQI)提出了肾功能风险、损伤、衰竭、丧失及终末期肾病(RIFLE)诊断标准,AKI 的诊断标准为患者 1 周内血清肌酐(sCr)升高 $\geq 50\%$ 或 GFR 降低 $>25\%$,或者尿量少于 0.5 mL/(kg·h)超过 6 h^[6];2007 年急性肾脏损伤网络工作组(AKTN)对 RIFLE 标准进行修订并提出 AKTN 标准,即 48 h 内 sCr 绝对值增加 26.5 $\mu\text{mol/L}$ 或较基线增加 $\geq 50\%$,或者尿量 $<0.5\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 超过 6 h^[7]。为了提高 AKI 早期诊断率,2012 年,改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)结合上述两种标准,发布了新的 AKI 诊断标准,即 48 h 内 sCr 绝对增加 26.5 $\mu\text{mol/L}$ 或 7 d 内 sCr 较基线增加 $\geq 50\%$,或者尿量 $<0.5\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 超过 6 h^[8]。然而,应用新标准时仍然有两个主要问题:(1)患者从入院前 1 周 sCr 水平可能无法获得;(2)患者常存在少尿、钠潴留,从而维持 GFR 相对正常,或者因患者应用利尿剂,尿量反而有增加的可能。因此,为克服这些不足,国际腹水俱乐部(ICA)于 2015 年提出了肝硬化患者 AKI 最新定义及诊断标准的专家共识^[9]:48 h 内 sCr 值升高 $\geq 26.5\text{ }\mu\text{mol/L}$,或者在前 7 d 内 sCr 值比已知或推测的 sCr 基线值升高 50%以上。sCr 基线值定义为:(1)近 3 个月内检测的 sCr 值;(2)如果近 3 个月内患者有多次检测 sCr 值,选取离住院日最近的那一次;(3)如果患者

不能提供以往的 sCr 值,选取入院时测定的 sCr。在最新 ICA 关于肝硬化患者 AKI 诊断与管理共识中,剔除了尿量作为标准之一,因为许多肝硬化患者有少尿的症状,但肾脏功能仍然表现正常。因此,少尿不适用于肝硬化患者 AKI 的诊断。另外,该共识中并未采用逆应用肾脏病饮食改良(MDRD)公式计算得到的 sCr 作为基线值,因为该公式随意地将 GFR 正常值定为 75 mL/(min·1.73 m²)。MDRD 公式采用的 GFR 估计值对肝硬化患者尤其是有腹水的肝硬化患者的评估是不准确的,只能进一步增加偏差^[9]。

2 肝硬化患者 AKI 发生率

由于研究人群的不同和 AKI 定义标准的差异,使肝硬化患者 AKI 发病率的结果报道有所不同。一项回顾性研究报道显示,ICU 的肝硬化患者,若以 sCr $>1.5\text{ mg/dL}$ 定义为肾功能不全,AKI 的发生率为 14%;同样以此 sCr 水平为判断线,一项前瞻性研究的结果显示:肝硬化伴脓毒症患者 AKI 的发生率为 27%,而没有合并感染的肝硬化患者 AKI 的发生率仅为 8%^[10-11]。在另一项回顾性研究中,以 sCr $>50\%$ 以上为 AKI 的诊断标准,Child-Turcotte-Pugh 分级为 C 级的肝硬化患者 AKI 的发生率为 23%^[12]。Bucsics 等^[3]以同样的判断标准研究发现,带腹水的肝硬化患者 AKI 的发生率为 33%。Slack 等^[13]研究发现,用 sCr 和尿量作为判断标准,Child-Pugh 分级为 C 或 B 级的肝硬化患者 AKI 的发生率为 53%。Uslan 等^[14]在研究与肝硬化住院患者病死率相关的预测因子时,发现其 HRS 的发生率高达 41%。因此,根据国内外文献报道,肝硬化患者 AKI 的发生率为 14%~50%^[3,10-14]。

3 肝硬化患者 AKI 的实验室检测

3.1 传统标志物的应用现状 按照 KDIGO 标准^[8],sCr 和尿量仍然是诊断 AKI 的现用实验室检测指标。(1)尿量:虽然尿量反映肾功能的能力较差,但少尿常常能提示 GFR 降低^[8]。因此,只要连续检测尿量就有助于判断患者肾脏灌注及肾功能的动态变化情况^[15]。然而,尿量的变化与肾功能的改变可能会不一致,主要原因有:①当肾小管受损时,肾髓质高渗环境被破坏,原尿浓缩障碍,导致非少尿型肾衰;②患者使用利尿剂,使尿量非病理性增多,干扰对肾功能的判断;③患者因疾病脱水,导致尿少;④尿液的正确收集(如防腐)和/或尿量测定不准确;⑤AKI 患者尿量并非随 sCr 的变化而变化,即使 sCr 明显升高其尿量仍可正常甚至增加。因此,在修订的新版 ICA 专

* 基金项目:四川省科技厅科技支撑项目(2015SZ0117)。

△ 通信作者,E-mail:jiafufeng@aliyun.com。

家共识中^[9],不再建议将尿量作为评价指标。(2)肌酐:因其分析成本廉价,操作简单,易于临床常规检测,而且能结合 24 h 尿肌酐检测计算出肌酐清除率^[16],sCr 目前仍是诊断 AKI 最常用的检测指标。但是,众所周知,sCr 作为一个肾功能检测的指标存在诸多不足,其常见影响因素如下:①sCr 受饮食、年龄、性别、种族、个体肌量等影响,尤其在营养不良、神经肌肉萎缩和/或横纹肌溶解等病理状况下,因肌肉中肌酸减少,导致 sCr 生成减少;②甲氧苄氨嘧啶、西咪替丁等药物可促进肌酐排泄,导致 sCr 一过性或可逆性增加;③正常情况下,即有约 10% sCr 通过肾小管主动分泌进入原尿,当 sCr 水平增高时,肾小管主动分泌肌酐的能力随之增加;④肾脏处理肌酐的速度随肾小球分泌或重吸收肌酐程度不同而有所不同,尤其是在肾病状态下,其他途径清除肌酐的能力会因此而增加;⑤肝硬化患者容量分布增加,可能稀释 sCr;⑥肝硬化时,高胆红素对 sCr 检测会产生影响。由此可见,用 sCr 结果诊断肝硬化患者 AKI,可能过高估计 GFR 或过低估计肾功能,从而造成部分 AKI 患者漏诊^[17]。因此,sCr 多用于肝硬化 AKI 患者晚期预后的判断^[15],并不适用于肝硬化 AKI 早期识别。

3.2 新的 AKI 标志物 理想的 AKI 标志物不仅易于检测,而且不受其他生物标志物干扰;不仅能检测出肾脏损伤,而且能对其危险分层^[16]。有超过 20 种以上的小分子蛋白,可作为早期诊断 AKI 的新颖标志物^[16]。其中,第十届急性透析质量控制倡议共识会议工作组建议的标志物仅有中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、人肾损伤分子-1(KIM-1)、白细胞介素-18(IL-18)、肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)和胱抑素 C(CysC)5 种^[18]。NGAL 既可用化学发光法检测,又可用自动生化分析仪检测,远比其他几种限于 ELISA 检测的标志物具有更高的灵敏度和重复性。因此,NGAL 用于研究和检测 AKI 最为广泛。本文重点对 NGAL 的实验室检测和临床应用进行评述。

4 NGAL 在诊断肝硬化患者 AKI 中的临床应用

NGAL、脂质蛋白-2、噬铁蛋白或 24p3,属于人脂质蛋白超家族成员^[19]。人 NGAL 最初是从中性粒细胞发现的一种能与明胶酶共价结合的蛋白质。NGAL 以 3 种不同的分子结构形式存在:一种是相对分子质量为 25×10^3 的单体,另一种是相对分子质量为 45×10^3 的同型二聚体,还有一种是相对分子质量为 135×10^3 的异源二聚体^[20]。NGAL 蛋白合成是粒细胞生成的早幼粒细胞阶段,即粒细胞形成的二次颗粒时期。因此,在外周血中成熟的中性粒细胞不表达 NGAL-mRNA。正常情况下,人多数器官组织如肝、肺、肾、胃、结肠、前列腺、子宫、唾液腺等均可表达 NGAL-mRNA,但表达水平很低^[21]。在各种病理情况下,NGAL 通过肝细胞、免疫细胞和肾小管上皮细胞高表达,使血、尿和组织中 NGAL 水平明显升高^[22]。

Verna 等^[23]在研究尿 NGAL 在肝硬化患者肾功能损害中的作用时发现,无论是否经过年龄和 SCr 矫正,尿 NGAL 均能强烈预测短期住院患者病死率。Fagundes 等^[24]应用尿 NGAL 与肌酐比值对肝硬化患者肾功能损伤进行了鉴别诊断。其研究结果表明,尿 NGAL 可能是鉴别诊断肝硬化患者肾功能损伤有用的标志物,但临床应用时需排除尿道感染,因为感染可致尿 NGAL 分泌增加。2014 年,在一项横断面研究中,Ahmed 等^[25]评估了尿 NGAL 作为肝硬化患者 AKI 生物

标志物的能力,该研究表明尿 NGAL 不仅能够鉴别诊断肝硬化患者 AKI 的分型,而且有助于肝硬化患者住院时的风险分层管理。在另一项多中心研究中,Belcher 等^[26]评估了肝硬化 AKI 患者多种生物标志物鉴别诊断的能力,结果是由急性肾小管坏死引起了肝硬化 AKI 患者中肾损伤尿液标记物水平的明显升高。Gungor 等^[27]探讨了血浆 NGAL 和尿液 NGAL 在 HRS 患者中水平差异及预测能力。这项研究表明,不仅 NGAL 被认为是肝硬化患者 AKI 独立的早期预测因子,而且其水平与 HRS 患者病死率高度相关。Baretto 等^[28]评价了尿 NGAL 水平在肝硬化伴感染患者的临床意义,研究表明在肝硬化患者感染诊断成立时,可检测出高水平的尿 NGAL,并且它是在住院期间发生二次感染以及 3 个月病死率的良好预测因子。

虽然目前的研究显示,NGAL 是肝硬化患者 AKI 早期诊断、病情严重程度评估及预后判断的良好指标,但其在临床实践中的有许多限制因素^[18]。(1)没有阐明 NGAL 在试验中确切的临界值和测定的最佳时机;(2)多数研究只报道计算比值或相对分析因子,极少数研究做敏感性、特异性及 ROC 评价;(3)大多数研究报道都来自单中心小样本,缺乏多中心大样本的研究报道;(4)大多数研究都没有考虑到慢性肾脏病、慢性高血压、全身感染、炎症疾病、恶性肿瘤等疾病引起的 NGAL 升高,虽然有些疾病引起增高程度不深,但研究中未做说明;(5)缺乏多中心大样本对临床结果预测的研究;(6)血液和尿液标本的采集对不同的患者也受到不同限制因素的影响^[15]。

5 总 结

综上所述,AKI 是肝硬化患者,尤其是肝硬化晚期患者常见和严重的并发症,且其发病率和病死率均较高。鉴别引起肝硬化 AKI 的常见原因是早期诊断和治疗的关键。因此,发掘检测肝硬化患者 AKI 发生敏感性、特异性的实验室检测指标,对其诊断、治疗及改善预后极为重要。然而,NGAL 作为肾损伤标志物,虽然可以早期诊断肝硬化患者 AKI,但现有的研究表明,其仍然存在诸多不足。因此,NGAL 在真正成为肝硬化患者 AKI 的早期诊断指标之前,还需在基础研究、临床研究和循证医学方面进一步研究佐证。但是,任何单一的生物标志物对于 AKI 的诊疗是不够的,也许需要一组有效的生物标志物。NGAL、KIM-1、CysC、IL-18 和 L-FABP 中的 2 种或多种组合,或许就能成为将来指导 AKI 诊疗的生物标志物。当然,这些标志物检测的标准方法、最佳临界值(医学决定水平)还有待进一步的确定。

参考文献

- [1] Belcher JM. Acute kidney injury in liver disease: role of biomarkers[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2015, 22(5): 368-375.
- [2] Firu SG, Streba CT, Firu D, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin(NGAL) — a biomarker of renal dysfunction in patients with liver cirrhosis: do we have enough proof[J]. J Med Life, 2015, 8(Suppl 1): 15-20.
- [3] Bucsiacs T, Mandorfer M, Schwabl P, et al. Impact of acute kidney injury on prognosis of patients with liver cirrhosis and ascites: A retrospective cohort study[J]. J Gastroen-

- terol Hepatol, 2015, 30(11):1657-1665.
- [4] Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis[J]. Hepatology, 2013, 57(2):753-762.
- [5] Nadkarni GN, Simoes PK, Patel A, et al. National trends of acute kidney injury requiring dialysis in decompensated cirrhosis hospitalizations in the United States [J]. Hepatol Int, 2016, 10(3):525-531.
- [6] 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):204-212.
- [7] 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.
- [8] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4):179-184.
- [9] Angeli P, Gines 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]. Gut, 2015, 64(4):531-537.
- [10] Terra C, Guevara M, Torre A, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score[J]. Gastroenterology, 2005, 129(6):1944-1953.
- [11] Montoliu S, Ballesté B, Planas R, et al. Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(7):616-622.
- [12] Wu CC, Yeung LK, Tsai WS, et al. Incidence and factors predictive of acute renal failure in patients with advanced liver cirrhosis[J]. Clin Nephrol, 2006, 65(1):28-33.
- [13] Slack AJ, Mcphail MJ, Ostermann M, et al. Predicting the development of acute kidney injury in liver cirrhosis—an analysis of glomerular filtration rate, proteinuria and kidney injury biomarkers [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(10):989-997.
- [14] Uslan I, Olt S, Eminler AT. Which factors are predictive for mortality among hospitalized patients with cirrhosis [J]. Hepatogastroenterology, 2015, 62(140):1023-1026.
- [15] 俸家富. 急性肾损伤的实验室检测标志物[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(6):410-414.
- [16] Peres LA, Cunha Júnior AD, Schifer AJ, et al. Biomarkers of acute kidney injury[J]. J Bras Nefrol, 2013, 35(3):229-236.
- [17] 臧红, 万志红, 辛绍杰. 肝硬化急性肾损伤的早期临床诊断[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(9):566-568.
- [18] Endre ZH, Kellum JA, Di Somma S, et al. Differential diagnosis of AKI in clinical practice by functional and damage biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference[J]. Contrib Nephrol, 2013, 182(1):30-44.
- [19] Peacock WF, Maisel A, Kim J, Ronco C, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin in acute kidney injury[J]. Postgrad Med, 2013, 125(6):82-93.
- [20] Virzi GM, Clementi A, De Cal M, et al. Genomics and biological activity of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in several clinical settings[J]. Blood Purif, 2013, 35(1/3):139-143.
- [21] 徐国宾, 陈阳阳. 慢性肾脏病及急性肾损伤的实验诊断[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(9):773-779.
- [22] Ostermann M, Philips BJ, Forni LG. Clinical review: Biomarkers of acute kidney injury: where are we now[J]. Crit Care, 2012, 16(5):233.
- [23] Verna EC, Brown RS, Farrand E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis [J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(9):2362-2370.
- [24] 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.
- [25] Ahmed QA, Sayed FS, Emad H, et al. Urinary biomarkers of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis[J]. Med Arch, 2014, 68(2):132-136.
- [26] Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury[J]. Hepatology, 2014, 60(2):622-632.
- [27] Gungor G, Ataseven H, Demir A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in prediction of mortality in patients with hepatorenal syndrome: a prospective observational study[J]. Liver Int, 2014, 34(1):49-57.
- [28] Barreto R, Elia C, Solà 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.

(收稿日期:2016-08-21 修回日期:2016-10-23)