

# 急性肾损伤相关新型生物标志物的研究进展

向瑞<sup>1</sup>, 李振江<sup>2</sup>

1. 西安医学院, 陕西 西安 710021; 2. 陕西省人民医院肾脏内科, 陕西 西安 710068

**摘要:** 急性肾损伤 (AKI) 是严重的临床综合征, 由肾灌注减少、肾小管毒性或阻塞性损伤、肾小管间质炎症和水肿或肾小球滤过能力降低引起。目前早期检测和准确诊断 AKI 的主要研究进展是新型生物标志物的应用, 包括白细胞介素-18、N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶、中期因子、血幼素、肾损伤分子-1、神经轴突导向因子-1、内源性哇巴因和几丁质酶-3 样蛋白-1。这些肾损伤标志物与 AKI 的发病机制密切相关, 将在血清肌酐发生可检测变化之前迅速识别 AKI, 从而提供实施治疗干预的机会之窗。本文旨在综述近年来 AKI 有关新型生物标志物的生物学功能、研究现状及应用前景。

**关键词:** 急性肾损伤; 白细胞介素-18; N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶; 中期因子; 血幼素; 肾损伤分子-1; 神经轴突导向因子-1; 内源性哇巴因; 几丁质酶-3 样蛋白-1

**中图分类号:** R 692.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)01-0113-05

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是慢性肾病和终末期肾病的危险因素, 缺血、炎症、溶血、氧化应激、胆固醇栓塞和内生性或外源性毒素等多种病理状态与 AKI 的发生机制密切相关。AKI 的临床表现包括从肾小球滤过率的细微变化到症状性终末器官衰竭<sup>[1]</sup>。对于从肾脏替代治疗或轻度 AKI 中恢复的患者, 在随后的数月或数年中仍然有进展为慢性肾病或过早死亡的风险<sup>[2]</sup>。血清肌酐的延迟变化降低了准确估计损伤时间和损伤后肾功能障碍严重程度的能力。AKI 的新型生物标志物能够反映与肾组织损伤有关的病理生理过程, 改善临床危险分层并检测进行性肾功能丧失, 还可在透析治疗前预测个体患者的预后和危重患者的住院死亡率, 有助于加快实现治疗 AKI 的新药物从实验室到临床的转换, 对揭示新的治疗靶点至关重要<sup>[3]</sup>。近年来, 在 AKI 患者的血液和尿液样本中发现了几种新型的生物标志物, 它们有助于检测“亚临床型肾损伤”, 以解决血清肌酐作为参考标准的局限性, 在“治疗窗口”采用针对性的干预措施以改善肾损伤<sup>[4]</sup>。本文就 AKI 生物标志物的病理生理机制和研究进展进行综述, 重点介绍 AKI 的早期检测和预后两个主要研究领域。

## 1 白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18)

IL-18 是一种促炎性细胞因子, 在 Th1 细胞和自然杀伤细胞产生干扰素  $\gamma$  的过程中起关键作用<sup>[5]</sup>。当缺血性 AKI 发生时, 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1) 介导无活性的 IL-18 前体向活性 IL-18 转化, 活性 IL-18 从肾小管上皮细胞释放并介导中性粒细胞浸润到肾实质中。活性 IL-18 通过 Fas/FasL 死亡受体途径促进肾小球和肾小管上皮细胞凋亡从而导致肾损伤<sup>[6]</sup>。研究证实 Caspase-1 缺陷小鼠或应用 Caspase-1 抑制剂在发生缺血再灌注时很少出现较严重的 AKI。尿 IL-18 水平升高的 AKI 患者可能会受益于抗 IL-18 治疗<sup>[7]</sup>。与肾前性氮质血症、尿路感染、慢性肾功能不全、肾病综合征的患者

相比, 急性肾小管坏死 (acute tubular necrosis, ATN) 患者的尿 IL-18 水平显著升高<sup>[8]</sup>, 可见通过测定 IL-18 能预测 ATN 的发生风险。Puthumana 等<sup>[9]</sup>对肝硬化患者进行荟萃分析研究, 发现尿 IL-18 水平诊断 AKI 的受试者工作特征曲线下面积 (AUC) 为 0.88, 预测死亡的 AUC 为 0.76, 表明尿 IL-18 对肝硬化患者 AKI 的诊断和预后具有临床应用价值, 有助于及早调整治疗方案使损伤最小化甚至逆转肾细胞损伤。Arthur 等<sup>[10]</sup>测定 95 例心脏手术后 1 期 AKI (AKIN 标准) 患者尿液中 32 种生物标志物的浓度, 研究显示尿 IL-18 水平可预测 AKI 恶化的主要结局 (2 期或 3 期 AKI 或死亡) 和次要结局 (3 期 AKI 或死亡) 的发生 (AUC 分别为 0.74 和 0.89)。与其他生物标志物相比, 尿 IL-18 是最佳预测因子。尿 IL-18 联合尿 KIM-1 预测 3 期 AKI 或死亡的 AUC 为 0.93, 可见尿 IL-18 与尿 KIM-1 组合进一步提高了预测心脏手术患者 AKI 恶化的能力。有研究证实, 尿 IL-18 可作为心脏手术相关 AKI 的不良临床结局 (肾脏替代治疗或院内死亡) 的独立预测因子<sup>[11]</sup>。朱丽丽等<sup>[12]</sup>对 56 例入住 ICU 的脓毒症患者研究发现, AKI 组患者的血清 IL-18 水平较血清肌酐至少提前 6 h 升高, 6 h 血清 IL-18 对 AKI 的诊断价值 (AUC 为 0.719) 优于 6 h 血清肌酐 (AUC 为 0.677)。有学者研究指出肾移植后 24 h 的尿 IL-18 水平预测移植肾功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF) 的 AUC 为 0.95, 并且与术后血清肌酐的变化趋势存在因果关联<sup>[13]</sup>, 可用于判断肾移植术后第 1 周内是否需要透析, 在评估 DGF 风险和选择透析时机方面具有参考价值。

## 2 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶 (N-acetyl-β-D-glycosaminidase, NAG)

NAG 是肾近端小管上皮细胞溶酶体内分子量为 130 000 的糖苷酶, 由于其高分子量未被肾小球滤过<sup>[14]</sup>。对于无明显蛋白尿的非肾小球疾病患者, 尿 NAG 的升高主要来源于肾小

管上皮细胞。当肾小管受损时,尿 NAG 水平较血清肌酐和血尿素氮提早 12 ~ 72 h 升高<sup>[15]</sup>,表明尿 NAG 可作为早期检测肾小管功能的特异指标。有研究证实,尿 NAG 水平可检测行经皮肾镜碎石取石术的肾结石患者 AKI 的发生和发展的严重程度<sup>[16]</sup>。Mishra 等<sup>[17]</sup>在 50 例患有 AKI 的儿童和 30 例年龄与性别匹配的健康对照者中测定尿 NAG 水平,发现 AKI 患者的尿 NAG 水平较健康对照者显著升高,与血清肌酐的升高和 AKI 的进一步发展显著相关。与无需腹膜透析的患儿相比,需要腹膜透析的 AKI 患儿尿 NAG 水平显著上调。死亡组 AKI 患儿入院时的尿 NAG 水平明显高于存活组 AKI 患儿。尿 NAG 预测 AKI 患儿死亡的 AUC 为 0.724,以 476.5 U/g 作为诊断截点,敏感性和特异性均为 75%,可见尿 NAG 有望作为诊断儿童 AKI 和评估不良预后的非侵入性指标,对制定治疗策略有一定的参考意义。Doi 等<sup>[18]</sup>在一项针对 339 例重症患者的研究中发现,尿 NAG 是预测 AKI 患者入院后 1 周(AUC 为 0.62)和 14 d 死亡率(AUC 为 0.66)的中度预测因子。Ren 等<sup>[19]</sup>对 590 例行冠状动脉造影干预的患者研究指出,造影剂引起的 AKI 患者在注射造影剂后第 1 天和第 2 天的尿 NAG 和血清肌酐水平明显高于无 AKI 的患者。AKI 患者的尿 NAG 水平较血清肌酐提早达到峰值且升高更多,提示尿 NAG 在造影剂所致的 AKI 的早期诊断中具有比血清肌酐更可靠的预测价值,有望进一步指导治疗。此外,有研究发现在肾毒性物质、心脏手术和肾移植术所致的 AKI 中尿 NAG 水平显著升高,且尿 NAG 与 AKI 患者透析需求和死亡率相关。

### 3 中期因子(midkine, MK)

MK 是分子量为 13 000 的肝素结合生长因子,在近端和远端小管上皮细胞中低水平表达,具有调节细胞生长、存活、迁移、趋化和抗凋亡等生物学作用<sup>[20]</sup>。在缺血再灌注时产生的超氧阴离子导致 MK 在近端小管水平细胞高表达,诱导单核细胞趋化蛋白-1 和巨噬细胞炎症蛋白-2 上调,促进炎症细胞的迁移和浸润从而导致肾小管间质损伤<sup>[21]</sup>。MK 抑制剂可阻止炎症细胞向受损上皮层迁移,降低肾损害的严重程度<sup>[22]</sup>。Hayashi 等<sup>[23]</sup>对 549 例临床和病理诊断为不同类型的肾病患者进行横断面研究,以评估 MK 对 AKI 鉴别诊断的敏感性和特异性。结果表明,AKI 患者的尿 MK 水平显著高于非 AKI 患者和健康对照组。尿 MK 水平对 AKI 的预测能力(AUC 为 0.88)优于中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、IL-18 和 NAG(AUC 分别为 0.84、0.72 和 0.70)。当尿 MK 的最佳截断值为 11.5 pg/ml 时,敏感性和特异性分别为 0.87 和 0.85。尿 MK 预测 ATN 的 AUC 为 0.96, MK 的最佳截断值为 69.5 pg/ml 时,敏感性和特异性分别为 0.97 和 0.90,表明尿 MK 可作为识别 ATN 的高敏感和特异的诊断指标。此外,研究者对 40 例行选择性腹主动脉瘤手术的患者进行前瞻性研究,结果表明,在围手术期 AKI 患者的尿 MK 水平始终高于无 AKI 患者,并且在主动脉开放期(钳夹血管后约 1 h)达到高峰。与血清肌酐、NGAL、IL-18 和 NAG 相比,在术后迅速升高的尿 MK 水平能更早识别有 AKI 风险的患者,有望成为早期预测 AKI 的非

侵入性诊断工具。Malyszko 等<sup>[24]</sup>对 89 例接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的血清肌酐水平正常的心绞痛患者进行前瞻性临床研究,发现造影剂所致的 AKI 患者在 PCI 术后 2、4、8 h 血清 MK 水平显著升高。血清 MK 水平与 PCI 时间、造影剂用量、血清肌酐和血尿素氮显著相关,提示动态测定血清 NK 水平可早期监测 PCI 术后造影剂肾病的发生与进展。

### 4 血幼素(hemojuvelin)

血幼素是一种糖化磷脂酰肌醇锚链的膜蛋白,在肝脏和肌肉中高度表达,以 50 000 分子量膜结合形式(mHJV)和 42 000 分子量可溶性形式(sHJV)存在。机体的铁稳态由血幼素-铁调素-膜铁转运蛋白轴调控<sup>[25]</sup>。缺血缺氧所致的肾损伤可激活弗林蛋白酶,使 mHJV 裂解为 sHJV 并从细胞中释放,sHJV 可抑制铁调素的分泌,诱导膜铁转运蛋白的生成,增加肾脏中的总铁含量,从而破坏铁稳态。游离铁能催化活性氧生成并通过产生羟基自由基诱导肾小管损伤,在缺血和毒性 AKI 中起重要作用。弗林蛋白酶抑制剂可减少 mHJV 向 sHJV 的水解,提高 mHJV/sHJV 的比值,清除铁在肾脏中的累积,减少肾小管凋亡,可见弗林蛋白酶抑制剂可作为新的治疗靶点以降低 AKI 的严重程度<sup>[26]</sup>。在缺血再灌注所致 AKI 的人和小鼠肾组织活检中显示血幼素在近端小管上皮细胞高表达。在横纹肌溶解症相关的 AKI 患者中血幼素在肾近端小管和尿液中均显著升高<sup>[27]</sup>。Ko 等<sup>[28]</sup>对心脏手术患者研究发现,术后 3 h 的尿血幼素预测 AKI 的 AUC 为 0.687,对于进展期 AKI(KDIGO 标准定义的 2 期或 3 期 AKI)和院内死亡风险的预测能力较强(AUC 分别为 0.768 和 0.828),其诊断准确度优于尿 NGAL。此外,术后 3 h 的尿血幼素与进展期 AKI 的发生率呈正相关。将尿血幼素纳入克利夫兰诊所评分和序贯器官衰竭评分(SOFA)可显著改善 AKI 的风险分层,以早期识别不良预后的高风险患者。Wang 等<sup>[29]</sup>对 149 例接受心脏手术的患者进行前瞻性多中心性研究,发现进展期 AKI 患者的尿血幼素水平在术后 3、6、12 h 明显高于 1 期 AKI(KDIGO 标准)或无 AKI 患者。3 h 的尿血幼素和尿 KIM-1 组合对进展期 AKI 有较强的预测能力(AUC 为 0.898,敏感性为 100%,特异性为 70%)。将尿血幼素、尿 KIM-1 与 Liano 评分相结合的临床模型增强了对心脏手术后进展期 AKI 的预测能力(3 h 的 AUC 为 0.931),有助于判断不良预后以加强危重患者的护理。

### 5 肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)

KIM-1 是表达于肾近端小管的 I 型跨膜糖蛋白,在健康个体中几乎检测不到 KIM-1 表达<sup>[30]</sup>。KIM-1 可作为一种磷脂酰丝氨酸受体,在肾缺血或毒性损伤后在近端小管上皮细胞中高表达,其细胞外域在基质金属蛋白酶的作用下裂解为可溶性片段释放到细胞外,并排入尿液中。KIM-1 能吞噬和清除管腔内坏死细胞、凋亡小体和碎片,促进细胞迁移和增值使肾小管上皮细胞修复<sup>[31]</sup>。此外, KIM-1 可引起细胞过度增殖,参与肾间质的纤维化过程<sup>[32]</sup>。研究发现 KIM-1 在 ATN 患者的肾活检标本中高表达。Huang 等<sup>[33]</sup>对接受心脏手术的患者研究发现, AKI 患者的 2 h 尿 KIM-1 水平显著升高,尿 KIM-1 在

术后 24 h 内诊断 AKI 的 AUC 为 0.78 ~ 0.91, 敏感性为 92% ~ 100%, 提示在术后 24 h 内对尿 KIM-1 水平动态监测有助于及早发现 AKI。此外, 尿 KIM-1 与术后不良临床结果的风险独立相关, 表明尿 KIM-1 对 AKI 既具有诊断实用性, 还具有重要的预后价值。Tu 等<sup>[34]</sup>测定 150 名脓毒症患者在重症监护病房(intensive care unit, ICU)入院时的尿 KIM-1 水平, 发现 AKI 组患者 6 h 的尿 KIM-1 水平显著升高, 在 24 h 达到峰值并超过基础值的 45 倍, 且升高状态持续 48 h。24 h 的尿 KIM-1 预测脓症患者发生 AKI 的 AUC 为 0.916(敏感性为 91%, 特异性为 78%), 可见尿 KIM-1 可作为快速检测脓毒症所致 AKI 的高敏感性和特异性的生物标志物。与存活组脓毒症 AKI 患者相比, 死亡组患者 ICU 入院 24 h 和 48 h 的尿 KIM-1 水平显著升高, 提示尿 KIM-1 对评估脓症患者 AKI 的不良预后具有参考价值。由于 KIM-1 对诊断 AKI 具有较高敏感性和特异性, 美国食品药品监督管理局和欧洲药物管理局已批准使用 KIM-1 检测药物性肾病。

## 6 神经轴突导向因子-1 (netrin-1, NT-1)

NT-1 是一种引导轴突迁移并促进内皮细胞增生的层黏连相关蛋白, 在健康个体的肾小管上皮细胞中最低限度地或不表达<sup>[35]</sup>。Reeves 等<sup>[36]</sup>对顺铂和缺血再灌注诱导的 AKI 小鼠模型研究发现, 尿 NT-1 水平较血清肌酐和 NGAL 提早数小时升高, 6 h 达到峰值。NT-1 还可抑制缺血再灌注诱导的细胞凋亡并促进肾小管上皮细胞增值, 参与肾小管的再生和修复<sup>[37]</sup>。研究者还发现, 在不同危险因素(缺血、脓毒症、肾毒性药物和造影剂)所致的 AKI 患者中, 尿 NT-1 水平在短时间内显著升高, 免疫组化定位显示 NT-1 在肾小管上皮细胞中高表达, 可见尿 NT-1 对 AKI 有早期诊断价值。Cao 等<sup>[38]</sup>对足月窒息新生儿研究发现, AKI 患儿的尿 NT-1 水平在出生后 12 h 内预测窒息后 AKI 的 AUC 为 0.878, AKI 患儿在出生后 48 h 内尿 NT-1 和血清肌酐水平明显高于非 AKI 患儿。尿 NT-1 与血清肌酐呈正相关, 表明尿 NT-1 能评估足月窒息新生儿发生 AKI 的严重程度。有研究显示, 发生 AKI 的脓毒症患者入院后 1 h 的尿 NT-1 水平显著升高, 在 3 ~ 6 h 达到峰值并持续 24 h 保持升高状态。在 ICU 入院后 3 h 的尿 NT-1 水平预测脓毒症患者发生 AKI 的 AUC 为 0.85, 敏感性为 91%, 特异性为 64%, 可见尿 NT-1 能早期诊断脓毒症患者的 AKI 及估计损伤时间<sup>[34]</sup>。Ramesh 等<sup>[39]</sup>对接受心脏手术的儿科患者研究发现, 尿 NT-1 在术后 2、6、12 h 预测 AKI 的 AUC 分别为 0.74、0.86 和 0.89。术后 6 h 的尿 NT-1 与 AKI 持续时间、严重程度和住院时间密切相关, 可作为 AKI 的独立预测因子。此外, 尿 NT-1 还具有较宽的动态范围和允许风险分层的截断值, 能高敏感地区分 AKI 的不同严重程度, 而血清肌酐在术后 48 h 才检测到 AKI。上述研究表明, 尿 NT-1 可对心脏手术患者的 AKI 进行早期诊断和风险评估, 是比血清肌酐更具有价值和选择性的 AKI 标记物。

## 7 内源性哇巴因(endogenous ouabain, EO)

EO 是肾上腺皮质合成的一种神经内分泌激素, 通过调节

钠钾 ATP 酶并激活胞质酪氨酸激酶, 从而启动细胞内一系列信号级联反应, 具有收缩血管、升高血压和促进细胞肥大或增值的作用<sup>[40]</sup>。动物模型研究表明, 血浆 EO 水平的小幅升高可使血清肌酐升高、肌酐清除率降低和足细胞裂孔隔膜蛋白-nephrin 表达减少。nephrin 是维持肾小球滤过屏障结构和功能完整性的关键分子。血浆 EO 通过下调 nephrin 影响了足细胞功能, 从而导致肾小球滤过屏障通透性改变和尿蛋白的渗漏<sup>[41]</sup>。有研究者对发生缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)的大鼠进行组织学分析显示, IRI 大鼠在皮下注射外源性哇巴因后肾脏的形态学改变主要表现为系膜细胞增生、系膜基质扩张、肾小管铸型、肾小管扩张、间质浸润和间质纤维化。该研究表明 EO 是 IRI 介导的肾损伤的原因, 且高 EO 水平可能导致 IRI 后肾脏病变的进一步恶化。哇巴因抑制剂-Rostafuroxin 能够显著减轻或预防 IRI 诱导的肾小球和肾小管病变<sup>[42]</sup>。Bignami 等<sup>[43]</sup>对心脏手术患者研究指出, 术前血浆 EO 水平预测 AKI 的 AUC 为 0.80, 是心脏手术后 AKI 的强预测因子。术前血浆 EO 水平与术后 AKI 发生率、病情严重程度、ICU 住院时间和危重患者的病死率显著相关。有研究者证实血浆 EO 能识别 ICU 重症患者预先存在的亚临床肾损伤, 通过术前血浆 EO 水平识别的具有不良预后风险的 AKI 患者可以通过 EO 抑制剂受益。Simonini 等<sup>[44]</sup>对心脏手术患者的 AKI 预测临床模型(CLIN-AKI)研究发现, 纳入术前血浆 EO 的新临床模型(CLIN-EO-AKI)预测 AKI 的 AUC 由 0.79 提高至 0.83。术前血浆 EO 与肾小球滤过率呈负相关, 并与术后血清肌酐测定的急性肾衰竭的发生率和急性生理与慢性健康评分 II (APACHE II) 显著相关, 可见术前血浆 EO 水平一方面提高了 AKI 的风险预测能力, 另一方面有助于开发新型治疗干预以最小化 AKI 的严重程度。

## 8 几丁质酶-3 样蛋白-1 (chitinase-3-like-1 protein, YKL-40)

YKL-40 属于 18 糖基水解酶家族的几丁质酶成员, 其缺乏酶活性, 不能裂解几丁质<sup>[45]</sup>。YKL-40 是先天性和适应性免疫、组织损伤、细胞凋亡和实质性瘢痕形成的重要调节因子, 可由中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、血管平滑肌细胞、成纤维细胞等多种细胞产生<sup>[46]</sup>。在肾脏应激或缺血损伤时 YKL-40 可由肾脏内的巨噬细胞分泌, 是损伤早期阶段介导细胞修复反应的关键介质, 在严重和持续损伤时可引起不良修复和纤维化<sup>[47]</sup>。Maddens 等<sup>[48]</sup>研究指出脓毒症 AKI 患者的尿 YKL-40 水平明显高于非 AKI 患者, 可见尿 YKL-40 能预测脓毒症诱导的 AKI。Hall 等<sup>[49]</sup>对成年 AKI 患者进行前瞻性研究, 发现高达 5 ng/ml 的尿 YKL-40 水平与 AKI 的进展和死亡率呈中度相关。将 YKL-40 与尿 NGAL 结合可显著改善 AKI 的风险分层, 有助于确定肾损伤严重程度和修复激活程度之间的关系。De Loor 等<sup>[50]</sup>对 181 例入住 ICU 的重症患者研究发现, ICU 入院后 12 h 的尿 YKL-40 可预测重症患者的 2 期或 3 期 AKI(KDIGO 标准)的发生(AUC 为 0.792), 比血清 YKL-40 具有更高的诊断性能(AUC 为 0.645)。尿 YKL-40 水平升高与 AKI 的严重程度增加有关, 是 2 期或 3 期 AKI 的良好预测因子。Schmidt 等<sup>[51]</sup>在肾移植患者的研究中发现, 移植后发

生 DGF 的患者的尿 YKL-40 水平明显高于肾功能立即恢复和肾功能缓慢恢复的患者。尿 YKL-18 水平对 DGF 的预测能力优于尿 NGAL、尿 IL-18 和尿胱抑素 C。此外,肾脏和尿液中 YKL-40 的水平与肾损伤的严重程度显著相关,还可作为预测肾移植后修复途径的激活程度和持续时间的指标。上述研究表明尿 YKL-40 可快速识别移植后发生 DGF 和肾衰竭风险较高的患者,有助于及时采取干预措施降低 DGF 的风险,提高 1 年同种异体移植的存活率并改善早期和晚期结局。

## 9 总结与展望

新型生物标志物能早期诊断 AKI,预测肾病的进展程度,有助于制定有效治疗策略和改善预后,这可能会降低与 AKI 有关的短期和长期发病率和死亡率。由于 AKI 病因的异质性日益增加,未来需要对 AKI 动物模型和高风险患者进一步研究以探索标志物或其组合的潜在效用,确定其是否可用于疾病的分类、亚临床 AKI 治疗的监测、治疗药物的选择、药物制剂在开发中的肾毒性评估。早期诊断和预防 AKI 的最终目标对面临风险的人群进行更全面的筛查,并提高临床认知度。

## 参考文献

[1] McGregor TL, Jones DP, Wang L, et al. Acute kidney injury incidence in noncritically ill hospitalized children, adolescents, and young adults: A retrospective observational study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(3): 384 - 390.

[2] Rossaint J, Zarbock A. Acute kidney injury: definition, diagnosis and epidemiology [J]. *Italian J Urol Nephrol*, 2016, 68(1): 49 - 57.

[3] Zhang WR, Parikh CR. Biomarkers of acute and chronic kidney disease [J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81: 309 - 333.

[4] Gaião SM, Paiva JAOC. Biomarkers of renal recovery after acute kidney injury [J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2017, 29(3): 373 - 381.

[5] Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(8): 1074 - 1089.

[6] Novick D, Kim S, Kaplanski G, et al. Interleukin-18, more than a Th1 cytokine [J]. *Semin Immunol*, 2013, 25(6): 439 - 448.

[7] Moledina DG, Hall IE, Thiessen-Philbrook H, et al. Performance of serum creatinine and kidney injury biomarkers for diagnosing histologic acute tubular injury [J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70(6): 807 - 816.

[8] Parikh CR, Moledina DG, Coca SG, et al. Application of new acute kidney injury biomarkers in human randomized controlled trials [J]. *Kidney Int*, 2016, 89(6): 1372 - 1379.

[9] Puthumana J, Ariza X, Belcher JM, et al. Urine interleukin 18 and lipocalin 2 are biomarkers of acute tubular necrosis in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(7): 1003 - 1013. e3.

[10] Arthur JM, Hill EG, Alge JL, et al. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(2): 431 - 438.

[11] Albert C, Albert A, Kube J, et al. Urinary biomarkers May provide prognostic information for subclinical acute kidney injury after cardi-

ac surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(6): 2441.

[12] 朱丽丽, 师东武. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白及白细胞介素-18 在脓毒症所致急性肾损伤中的早期诊断价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(8): 718 - 722.

[13] Cui LY, Zhu X, Yang S, et al. Prognostic value of levels of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 in patients with delayed graft function after kidney transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2015, 47(10): 2846 - 2851.

[14] Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, et al. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns [J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(4): 705 - 713.

[15] Waring WS, Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2011, 49(8): 720 - 728.

[16] Daggülli M, Utangaç MM, Dede O, et al. Potential biomarkers for the early detection of acute kidney injury after percutaneous nephrolithotripsy [J]. *Ren Fail*, 2016, 38(1): 151 - 156.

[17] Mishra OP, Rai AK, Srivastava P, et al. Predictive ability of urinary biomarkers for outcome in children with acute kidney injury [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(3): 521 - 527.

[18] 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.

[19] Ren L, Ji J, Fang Y, et al. Assessment of urinary N-acetyl-β-glucosaminidase as an early marker of contrast-induced nephropathy [J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(2): 647 - 653.

[20] Marpaung B, Ginting AR, Sjah OM. Serum midkine levels in systemic lupus erythematosus [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2018, 6(8): 1323 - 1327.

[21] Campbell VK, Anstey CM, Gately RP, et al. Urine and serum midkine levels in an Australian chronic kidney disease clinic population: an observational study [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(9): e014615.

[22] Andreucci M, Faga T, Pisani A, et al. The ischemic/nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice [J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 39: 1 - 8.

[23] Hayashi H, Sato W, Kosugi T, et al. Efficacy of urinary midkine as a biomarker in patients with acute kidney injury [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2017, 21(4): 597 - 607.

[24] Malyszko J, Bajorzewska-Gajewska H, Koc-Zorawska E, et al. Midkine: a novel and early biomarker of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 879509.

[25] van Swelm RPL, Vos M, Verhoeven F, et al. Endogenous hepcidin synthesis protects the distal nephron against hemin and hemoglobin mediated necroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 550.

[26] Young GH, Huang TM, Wu CH, et al. Hemojuvelin modulates iron stress during acute kidney injury: improved by furin inhibitor [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(8): 1181 - 1194.

[27] Dokuyucu R, Demir T, Yumrutaş Onder, et al. The role of hepcidin and its related genes (BMP6, GDF-15, and HJV) in rats exposed to ischemia and reperfusion [J]. *Turk J Med Sci*, 2014, 44(4): 576 - 581.

[28] Ko SW, Chi NH, Wu CH, et al. Hemojuvelin predicts acute kidney

- injury and poor outcomes following cardiac surgery [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):1938.
- [29] Wang JJ, Chi NH, Huang TM, et al. Urinary biomarkers predict advanced acute kidney injury after cardiovascular surgery [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1):108.
- [30] Malhotra R, Siew ED. Biomarkers for the early detection and prognosis of acute kidney injury [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(1):149-173.
- [31] 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.
- [32] Zhang ZW, Cai CX. Kidney injury molecule-1 (KIM-1) mediates renal epithelial cell repair via ERK MAPK signaling pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 416(1/2):109-116.
- [33] Huang Y, Don-Wauchope AC. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review [J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2011, 10(4):260-271.
- [34] Tu Y, Wang H, Sun RH, et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury [J]. *Ren Fail*, 2014, 36(10):1559-1563.
- [35] Övünç Hacıhamdioğlu D, Hacıhamdioğlu B, Altun D, et al. Urinary netrin-1: a new biomarker for the early diagnosis of renal damage in obese children [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2016, 8(3):282-287.
- [36] Reeves WB, Kwon O, Ramesh G. Netrin-1 and kidney injury. II. Netrin-1 is an early biomarker of acute kidney injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 294(4):F731-F738.
- [37] Griffin BR, Faubel S, Edelstein CL. Biomarkers of drug-induced kidney toxicity [J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(2):213-226.
- [38] Cao XY, Zhang HR, Zhang W, et al. Diagnostic values of urinary netrin-1 and kidney injury molecule-1 for acute kidney injury induced by neonatal asphyxia [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2016, 18(1):24-28.
- [39] Ramesh G, Krawczeski CD, Woo JG, et al. Urinary netrin-1 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(3):395-401.
- [40] Blaustein MP. The pump, the exchanger, and the holy spirit: origins and 40-year evolution of ideas about the ouabain-Na<sup>+</sup> pump endocrine system [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 314(1):C3-C26.
- [41] Simonini M, Casanova P, Citterio L, et al. Endogenous ouabain and related genes in the translation from hypertension to renal diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7):E1948.
- [42] Villa L, Buono R, Ferrandi M, et al. Ouabain contributes to kidney damage in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10):E1728.
- [43] Bignami E, Casamassima N, Frati E, et al. Preoperative endogenous ouabain predicts acute kidney injury in cardiac surgery patients [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(3):744-755.
- [44] Simonini M, Lanzani C, Bignami E, et al. A new clinical multivariable model that predicts postoperative acute kidney injury: impact of endogenous ouabain [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(9):1696-1701.
- [45] Puthumana J, Hall IE, Reese PP, et al. YKL-40 associates with renal recovery in deceased donor kidney transplantation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(2):661-670.
- [46] Can U, Uysal S, Ruveyda Uğur A, et al. Can YKL-40 be an inflammatory biomarker in vitamin D deficiency? [J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2019:1-5.
- [47] Huen SC, Parikh CR. Molecular phenotyping of clinical AKI with novel urinary biomarkers [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 309(5):F406-F413.
- [48] Maddens B, Ghesquière B, Vanholder R, et al. Chitinase-like proteins are candidate biomarkers for Sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2012, 11(6):M111.013094.
- [49] Hall IE, Stern EP, Cantley LG, et al. Urine YKL-40 is associated with progressive acute kidney injury or death in hospitalized patients [J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15:133.
- [50] De Loor J, Decruyenaere J, Demeyere K, et al. Urinary chitinase 3-like protein 1 for early diagnosis of acute kidney injury: a prospective cohort study in adult critically ill patients [J]. *Crit Care*, 2016, 20:38.
- [51] Schmidt IM, Hall IE, Kale S, et al. Chitinase-like protein Brp-39/YKL-40 modulates the renal response to ischemic injury and predicts delayed allograft function [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(2):309-319.

收稿日期:2019-05-04 修回日期:2019-05-20 编辑:王宇

(上接第 112 页)

- [34] Feig C, Gopinathan A, Neesse A, et al. The pancreas cancer microenvironment [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(16):4266-4276.
- [35] Fukahi K, Fukasawa M, Neufeld G, et al. Aberrant expression of neuropilin-1 and -2 in human pancreatic cancer cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(2):581-590.
- [36] Zhang JJ, Wu HS, Wang L, et al. Expression and significance of TLR4 and HIF-1 $\alpha$  in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(23):2881-2888.
- [37] Chang Q, Jurisica I, Do T, et al. Hypoxia predicts aggressive growth and spontaneous metastasis formation from orthotopically grown primary xenografts of human pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(8):3110-3120.
- [38] Agarwal A, Saif MW. KRAS in pancreatic cancer [J]. *JOP*, 2014, 15(4):303-305.
- [39] Eibl G, Rozengurt E. KRAS, YAP, and obesity in pancreatic cancer: a signaling network with multiple loops [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 54:50-62.
- [40] Eser S, Schnieke A, Schneider G, et al. Oncogenic KRAS signalling in pancreatic cancer [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(5):817-822.

收稿日期:2019-03-04 修回日期:2019-05-02 编辑:王国品