

SpO₂ 下降,经调整气管插管深度后,SpO₂ 恢复正常,避免了单肺通气的不良后果。

3.4 保持呼吸道湿化 由于人工气道机械通气的患者气道不能充分湿化,呼吸道黏膜干燥。因此,ICU 室内应配备湿度计,保持相对湿度在 70% 以上,室温在 22~24℃ 左右。呼吸机持续使用电热恒温湿化器,湿化液统一选用无菌注射用水,湿化器的温度选择在 39℃ 左右,到达气道的温度为 37℃。湿化液的用量一般为每次 1~4 ml,24 h < 250 ml,我们临床使用 4% 碳酸氢钠液 + 0.9% 氯化钠注射液相同剂量的浓度相溶后,即进行湿化,得到较好疗效。

3.5 不良情况的监护 (1)气胸:本组有 4 例患者术后出现单侧呼吸音弱,SpO₂ 下降,气道压力明显增高,及时发现后经作胸部 X 线检查发现气胸,给予有效调整胸管位置,抽出胸腔内气体等处理后未发生更严重的后果。(2)误吸:平卧位及保持长时间的平卧位是造成误吸的最危险因素。因此,血压平稳后每 2 小时应改变体位 1 次,病人取半卧位、低坡卧位或半坐卧位,可以减少误吸发生。(3)口腔感染:每天至少进行口腔护理 2 次,以减少口腔内细菌的定植。同时每天

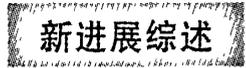
定时调整插管在口腔的受压位置,对经口插管患者应进行口腔护理方法和口腔冲洗以保持口腔清洁,预防口腔感染。

(4)肺不张:防止方法是根据病情调整机械通气差数,加强翻身、鼓励病人自主咳嗽、深呼吸、吹气球,给患者叩背,使痰液易排出。咳嗽能力差者,可以在每次吸痰时按压胸骨上凹刺激咳嗽。为避免气管插管引起支气管痉挛,可使用氨茶碱(小儿 5~8 mg/h,成人 20 mg/h)行注射泵静脉输注收到良好效果。

参考文献

- 1 诸纪华,章赛春. 婴幼儿先天性室间隔缺损合并肺动脉高压的术后监护[J]. 中华护理杂志,2004,39(9):678.
- 2 沈 犁. 气管插管患者非计划性拔管的研究进展[J]. 中华护理杂志,2006,41(1):68-74.
- 3 潘亚菊. 气管切开术后 2 种气道湿化方法的实验比较[J]. 中华护理杂志,1995,3(3):162.

[收稿日期 2009-12-21][本文编辑 宋卓孙 韦 颖]



急性肾损伤尿生物标志物研究进展

张文欣(综述), 龚智峰(审校)

基金项目: 广西科技厅自然科学基金课题(桂科自 0640055)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院泌尿内科

作者简介: 张文欣(1966-),女,硕士,主任医师,研究方向:肾脏疾病与血液净化。E-mail:zwxbo@126.com

[摘要] 传统的血肌酐、尿素氮、尿量等指标不能反映急性肾损伤早期变化,近年来,随着检测技术的进步,多种能反映早期肾损伤的标志物被发现。该文对肾损伤分子 1、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、白介素 18、钠氢交换体亚型 3、脂肪酸结合蛋白等尿生物标志物结构特征、代谢特点、临床意义进行综述。

[关键词] 急性肾损伤; 尿生物标志物

[中图分类号] R 892.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2010)09-0902-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.09.42

Urinary biomarkers for the detection of acute renal injury ZHANG Wen-xin, GONG Zhi-feng. Department of Nephrology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Traditionally the most widely used biomarkers for the early detection of acute kidney injury are proteinuria, serum creatinine, and blood urea nitrogen. All of these are less optimal and tend to focus attention on later stages of injury when therapies may be less effective. Recently, there has been a great surge of interest in identifying novel biomarkers that can be easily detected in the urine and can diagnose renal injury at the earliest stages. A variety of methods have been employed to identify these biomarkers, including proteomics, metabolomics, and gene arrays. Currently, several candidate biomarkers have been identified and studied. These include kidney injury molecule-1 (KIM-1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), interleukin (IL)-18, Sodium Hydrogen ex-

changer isoform 3 (NHE3) and fatty-acid binding proteins (FABPs). This review will highlight the current state of knowledge of these biomarkers as well as the limitation of these biomarkers in the early diagnosis of renal injury.

[Key words] Acute renal injury; Urinary biomarkers

急性肾损伤(Acute renal injury, AKI)是临床常见的危重急症,尽管近年来肾脏替代治疗技术和危重病救治水平得到显著提高,但其病死率并未得到改善。流行病学资料表明AKI在住院患者中患病率为2.38%~20%,病死率大约为47.8%~56.4%,在ICU中病死率更是高达76.19%。血肌酐及尿量仍是目前诊断AKI的重要指标,但是血肌酐并非一个敏感的指标,尿量更易受到容量状态、药物等非肾脏因素影响。因此,无创性、高度敏感及高特异性能区分AKI病因的生物标志物成为目前AKI研究的热点。本文就近年来AKI尿生物标志物的研究现状和进展进行综述。

1 肾损伤分子1(kidney injury molecular 1, KIM-1)

从缺血肾脏中克隆出的一种I型跨膜糖蛋白,在缺血后再生的肾组织及急性肾小管坏死的近端肾小管上皮细胞高表达,而正常肾脏无表达。在顺铂等中毒性AKI中,KIM-1是一个反映肾脏损伤的敏感指标,患者尿中KIM-1水平明显高于其他原因的急性肾损伤和慢性肾损伤患者,且早于管型及其他传统的生物标志物如血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、尿NAC酶、尿糖、尿蛋白的异常^[1]。对人类急性肾小管坏死(acute tubule necrosis, ATN)的患者进行尿KIM-1检测发现尿KIM-1能在镜下发现任何管型之前被检出,且可持续到恢复阶段。糖尿病性肾病和系统性红斑狼疮肾病患者的尿KIM-1水平即使在出现明显尿蛋白之后也不增加^[2]。所以尿KIM-1还可用于急性肾衰的病因学诊断,避免不必要的肾组织活检,使有效治疗能在早期实施。KIM-1在尿中性质稳定,不受尿液理化特性的影响。ELISA方法检测方便,实验的灵敏度较高,快速、高通量、重复性好,一般实验室都可完成检测,而且尿液收集方便,无创伤,因此KIM-1有望成为检测早期肾损伤的理想标志物,有助于临床早期干预治疗。

2 中性粒细胞膜脂酶相关脂质运载蛋白(NGAL)

是脂质运载蛋白家族的一个新的成员,该蛋白产物具有运输疏水性小分子、保护调节基质金属蛋白酶-9的活性和作为信息分子载体参与免疫炎症反应等功能。NGAL分子质量为25 000,与明胶酶共价结合,在人的肾脏、气管、肺、胃和结肠均有微量表达。NGAL被认为是缺血或肾损伤最早产生的蛋白质之一,易在AKI患者血、尿中检测出^[3]。一项流行病学调查研究表明成人AKI患者血浆和尿NGAL水平分别较正常对照增加10倍和100倍,并与SCr水平相关。美国辛那提儿童医院Devarajan等^[4]报告NGAL在71例接受心肺转流术的患儿中AKI发生率为28%(20例)。如果以血肌酐的升高作为评估标准,那么只有到术后1~3d方能作出AKI的诊断;但若以NGAL的升高作为评估标准,则AKI的诊断可提早至术后2h。当以50 μg/L作为临界值时,NGAL检出AKI的敏感性和特异性分别为100%和98%。与传统的AKI实验室指标SCr相比,NGAL可以更快地而准确地作出AKI

诊断。

3 白介素18(IL-18)

介导多种器官炎症及缺血后损伤的炎症反应,在致死性的内毒素血症中,通过中和和作用减少血清内IL-18水平可以减少组织中中性粒细胞的聚集并降低死亡率^[5]。研究发现,尿中IL-6及IL-18的分泌与肾缺血的免疫状态相一致并能预测所导致的AKI。在实验性缺血性AKI模型中,IL-18能增加中性粒细胞对肾实质的浸润^[6]。对比于肾前性氮质血症、尿路感染、慢性肾功能不全及肾病综合征患者,急性肾损伤病人的尿IL-18值有明显升高,尿IL-18水平在已确诊的急性肾损伤病人中有90%的特异度和敏感度,其特异度远高于近期报道的其他生物学指标如肌动蛋白、IL-6或IL-8等^[7]。Pafikh等^[8]检测了20例心脏术后发生AKI的患者尿液,发现在术后12~24h尿液IL-18达到峰值,对AKI的诊断特异性和敏感性都较高,可比SCr更早诊断AKI。在动物实验、肾脏移植及急危重症所致AKI的研究中,也都显示了同样的结果。但在造影剂所致AKI的研究,目前尚较缺乏。

4 钠氢交换体亚型3(sodium hydrogen exchanger isoform NHE3)

是存在于所有真核细胞中的一种跨膜糖蛋白,它是细胞内pH的重要调节者,并涉及到细胞内外离子的跨膜转运、细胞体积及胞内渗透压的控制。NHE3是调节肾脏盐重吸收和酸碱平衡的主要亚型,除分布在近曲小管、髓样升枝粗段细胞顶膜外,还大量存在于循环在胞浆内的质膜小囊泡中。由于70%~90%的碳酸氢盐重吸收发生在近曲小管,10%~15%发生在髓样升枝粗段,从而使分布于这两个节段的主要NHE亚型NHE3在肾脏中的作用至关重要。通过对肾脏缺血再灌注损伤中H⁺-K⁺-ATP酶及NHE在肾脏中的表达,发现NHE3的mRNA水平下降75%以上,活性降低66%以上,从而使H⁺分泌减少,肾小管上皮细胞酸化,HCO₃⁻重吸收也减少,尿钠排出增多,继而H⁺-K⁺-ATP酶表达增高,其mRNA表达增加8倍以上^[9]。再灌注后的急性肾脏损伤与移植肾的预后直接相关。研究发现,NHE参与肾移植术后肾功能的恢复过程,参与细胞内PH值的恢复、急性再灌注性炎症的发生,以及肾小管上皮细胞的增殖和修复过程^[10]。NHE3在肾组织和尿液中可以检测到,但是方法繁琐^[11]。Cheyron等^[12]用半定量免疫印迹法测定尿NHE3对54例ICU病人进行前瞻性研究发现,肾前性氮质血症组尿NHE3增高,当发展为ATN时NHE3蛋白带强度增加;ATN组NHE3高于肾前性氮质血症组6倍,且NHE3水平与病人小管损伤的血肌酐水平正相关,肾功能恢复后NHE3消失;肾小球疾病、慢性肾衰尿中NHE3阴性。因此Cheyron等认为NHE3的检测不仅可以作为肾小管损伤标志和早期急性肾功

能损伤的指标,还可鉴别肾前性氮质血症、ATN 及肾性急性肾衰。

5 脂肪酸结合蛋白(fatty-acid binding proteins, FABPs)

是一种表达在人类肾脏近端小管细胞内的小分子蛋白质,相对分子质量约为 14 400。是游离脂肪酸(FFAs)在肾小管内代谢的关键蛋白。AKI 时,肾小管细胞内 FFAs 水平显著升高,积聚的 FFAs 及其氧化和脂质过氧化产物可造成细胞内 ATP 衰竭和对氧化应激的高敏,从而在缺氧/再氧化过程中加重肾小管间质损伤。Kamijo 等^[13]对 12 例接受活体肾移植患者的术后首次尿液进行分析,发现肾缺血后早期尿 FABP 水平与缺血时间、肾小管周围毛细血管血流量及住院时间密切相关,进一步实验发现,在鼠的缺血/再灌注模型中,尿 FABP 水平在再灌注后 8 h 内即明显升高,远早于 SCr 升高的时间(再灌注后 15 h)。提示尿 FABP 在急性缺血性肾损伤时可作为一个敏感的早期标志物。Oyama 等^[14]在 40 例接受心肺旁路手术的患儿中,根据 SCr 升高与否将其分为 AKI 组和非 AKI 组,发现 AKI 组术后尿 FABP 水平在术后 4 h(升高 94 倍)和 12 h(升高 45 倍)时即显著升高,而 SCr 水平的升高则出现在术后 24 ~ 72 h;非 AKI 组手术前、后尿 FABP 及 SCr 水平无显著变化。对各变量进行 Logistic 回归分析,提示术后 4 h 尿 FABP 水平是 AKI 发生的独立危险因素。尿 FABP 也可以作为造影剂相关 AKI 发生的预测因子。Nakamura 等^[15]对 66 例接受非急诊冠状动脉造影或介入治疗的中度肾功能不全患者进行造影前、后的 u-FABP 水平检测,发现造影前造影剂肾病(CMN)组(13 例)与非 CMN 组(53 例)的 SCr 水平相似,但前者的尿 FABP 水平明显高于后者;造影后 CMN 组的尿 FABP 水平在 24 h 和 48 h 均较造影前明显升高;非 CMN 组造影前、后尿 FABP 水平均无明显变化。值得注意的是,无论是 CMN 组还是非 CMN 组,在尿 FABP 水平升高的同时,尿 NAG 和尿微球蛋白水平在整个实验过程中均无明显变化。

6 富含半胱氨酸蛋白(Cyr61)

是一种分泌型的、富含半胱氨酸的肝素结合蛋白。在肾脏局部缺血后迅速在近曲小管中产生,并分泌于尿中。Cyr 61 蛋白在肾脏缺血 1 h 内表达增加,4 ~ 8 h 达到高峰,持续升高 24 h。其在 3 ~ 6 h 能在尿中测出,6 ~ 9 h 达高峰。因此,Cyr 61 可能成为急性肾脏缺血性损伤的早期标志物^[16]。

7 尿中性肽链内切酶(neutral endopeptidase, NEP)

近年来颇受关注的肾小管尿液标志物,主要分布在近端肾小管上皮刷状缘膜上。NEP 在生理状态下只以顶膜片段形式少量地排入尿液,在小管细胞实质受损时才大量释放于尿液中,对损伤部位有定位意义^[17]。有研究显示,急性肾小管损伤患者(如肾小管中毒性肾病和肾小管功能不全)尿中 NEP 的活性可达正常上限 2.5 ~ 6.5 倍。随着慢性肾小管损伤的加重,小管残存的未受损的刷状缘的减少使尿中的 NEP 降低,同时因肾小管对蛋白的重吸收功能受损,低分子蛋白排出增加^[18]。正是由于尿 NEP 在不同病程中出现双向的变化,结合其他尿微量蛋白检测时,可以帮助我们判断肾小管

损伤处于急性期还是慢性期。从而有助于对治疗方案的选择和对预后进行估计。

8 尿海藻糖酶(urinary trehMas)

人海藻糖酶仅产生于近端肾小管和小肠黏膜上皮细胞,是一种糖蛋白水解酶类,具有严格的底物特异性、正常尿中的活性低、灵敏度高、生理活性稳定等特点。海藻糖酶在尿液中不易降解,4 ℃放置 1 周其活性无明显变化,尿中浓度不受血中浓度及肾小球滤过率影响。因此,尿海藻糖酶作为较理想的早期近端肾小管损伤的标志,在临床上常用于肾小管-间质疾病、慢性肾小球疾病、药物肾毒性等的监测。Ishihara 等^[19]报道,用人类海藻糖酶单克隆抗体建立一种测定尿海藻糖酶的 ELISA 法,有望成为临床上评价肾近曲小管损伤的实用手段。

9 尿蛋白组学(urinary proteomics)

是大规模、高通量、系统化研究某一类型细胞、组织、体液中的所有蛋白质组成及其功能的学科。目前应用最广泛的研究方法是双向电泳,将蛋白质沿 pH 梯度分离至各自等电点,通过电荷分离蛋白质;然后沿垂直方向凝胶电泳,通过分子质量分离蛋白质;再依靠计算机为基础的图像分析软件进行分析。Nguven 等^[20]利用尿蛋白组学技术鉴别缺血性肾损伤的早期标志物。研究收集 60 例心肺分流术后 2、6 h 尿液标本,以未发生 ARF 患者术后 2、6 h 的尿液为基线,15 例发生 ARF 患者在 6.4×10^3 、 28.5×10^3 、 43×10^3 和 66×10^3 的蛋白有显著差异。比较 ARF 组与正常对照人群,仍是以上点位蛋白明显增强。Vanhouste 等^[21]收集冠状动脉旁路移植术后患者 12 ~ 24 h 的尿液,50 例健康志愿者作为参照,在相同的肌酐水平上进行分析。结果发现,在 $3 \times 10^3 \sim 20 \times 10^3$ 范围内有 4 种蛋白, $20 \times 10^3 \sim 70 \times 10^3$ 范围内有一种蛋白的峰值有显著差异。可见,尿蛋白组学技术为急性缺血性肾损伤提供了新的、非创伤性的、可重复的、快速的检测方法。

综上所述说明,一种好的生物学标志不仅能够早期发现肾小管损伤,而且能确定损伤的具体部位、反映病情的变化过程和进行快捷可靠的检测。科学技术的发展为人们发现 AKI 新的生物学标志提供手段,目前已经发现的多种的生物学标志物有助于更早地监测 AKI 的发生,识别亚临床状态的肾损伤,对改善患者预后,指导今后的治疗方案,具有非常重要的作用。然而大部分生物学标志物的灵敏度和特异度还需要更大的样本做前瞻性的评估。

参考文献

- 1 Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290(2):F517-F529.
- 2 Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney Injury Molecular-1(KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury[J]. Kidney Int, 2002, 62(1):237-244.
- 3 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.
- 4 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.
 - 5 Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(3):405-414.
 - 6 Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery[J]. *Kidney Int*, 2006, 70(1):199-203.
 - 7 Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(7):1639-1645.
 - 8 Parikh CR, Abraham E, Aneukiewicz 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.
 - 9 Wang Z, Rabb H, Craig T, et al. Ischemic-reperfusion injury in the kidney: overexpression of colonic H⁺-K⁺-ATPase and suppression of NHE-3[J]. *Kidney Int*, 1997, 54(4):1106-1115.
 - 10 Matteucci E, Carmellini M, Mosca F, et al. The contribution of Na⁺/H⁺ exchange to postreperfusion injury and recovery of transplanted kidney[J]. *Biomed Pharmacother*, 1999, 53(9):438-444.
 - 11 McKee JA, Kumar S, Ecelbarger CA, et al. Detection of Na⁺ transporter proteins in urine[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11(11):2128-2132.
 - 12 Du Cheyron D, Daubin C, Poggioli J, et al. Urinary measurement of Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 (NHE3) protein as new marker of tubule injury in critically ill patients with ARF[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(3):497-506.
 - 13 Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, et al. Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules[J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(4):1243-1255.
 - 14 Oyama Y, Takeda T, Hama H, et al. Evidence for megalin-mediated proximal tubular uptake of L-FABP, a carrier of potentially nephrotoxic molecules[J]. *Lab Invest*, 2005, 85(4):522-531.
 - 15 Nakamura T, Sugaya T, Node K, et al. Urinary excretion of liver type fatty acid-binding protein in contrast medium-induced nephropathy[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(3):439-444.
 - 16 Muramatsu Y, Tsujie M, Kohda Y, et al. Early detection of cysteine rich protein 61 (CYR61, CCN1) in urine following renal ischemic reperfusion injury[J]. *Kidney Int*, 2002, 62(5):1601-1610.
 - 17 Nortier JL, Deschodt-Lanckman MM, Simon S, et al. Proximal tubular injury in Chinese herbs nephropathy: Monitoring by neutral endopeptidase enzymuria[J]. *Kidney Int*, 1997, 51(1):288-293.
 - 18 Vlaskou D, Hofmann W, Guder WC, et al. Human neutral brush border endopeptidase EC 3.4.24.11 in urine, its isolation, characterisation and activity in renal diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2000, 297(1-2):103-121.
 - 19 Ishihara R, Shigerv T, Sasai-Takedatsu M, et al. Elisa for urinary trehalase with monoclonal antibodies: a technique for assessment of renal tubular damage[J]. *Clin Chem*, 2000, 46(5):636-643.
 - 20 Nquven MT, ROSS GF, Dent CL. Early prediction of acute renal injury using urinary proteomics[J]. *Am J Nephrol*, 2005, 25(4):318-326.
 - 21 Vanhoutte KJ, Laarakkers C, Marchiori E. Biomarker discovery with SELDI-TOF-MS in human urine associated with early injury: evaluation with computational analytical tools[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(10):2932-2943.

[收稿日期 2010-02-21][本文编辑 谭毅 黄晓红]

《实用中西医结合临床》征订、征稿启事

本刊由江西省中医药研究院、江西省中西医结合学会主办。系综合性中西医结合学术期刊(ISSN 1671-4040, CN36-1251/R, 邮发代号 44-126, 国外代号 BM1734), 为《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国学术期刊(光盘版)》、《中国期刊网》全文数据库入选期刊, 获《CAJ-CD 规范》执行优秀期刊奖。本刊以宏扬中西医结合学术、贴近临床、注重实用、鼓励创新、中西医并重为宗旨; 适用于中西医结合、中医、中西药、西医临床教学科研人员和基层医护人员订阅。本刊为大 16 开, 96 页, 双月刊, 定价 8.50 元, 全年 6 期共 51 元, 可在全国各地邮局订阅。亦可直接汇款至本编辑部订阅。本刊地址: 江西省南昌市文教路 529 号, 邮编: 330046。电话: 0791-8525626, 8528704。传真: 0791-8528704, 联系人: 刘丹。E-mail: szxl@chinajournal.net.cn; jxnc5621@tom.com。

《实用中西医结合临床》杂志编辑部

2010年9月10日