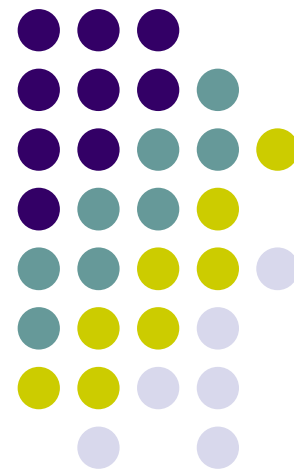


急性肾损伤标志物在急诊的应用

首都医科大学附属北京朝阳医院
首都医科大学急诊医学系
梅雪



急性肾脏损伤（Acute Kidney Injury, AKI）的定义



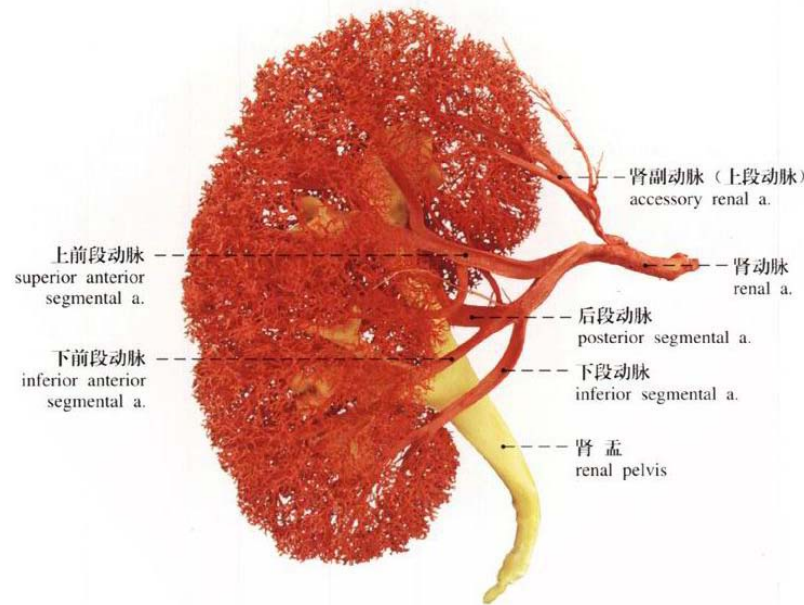
- 2006年急性肾脏损伤网络协作组(Acute Kidney Injury Network, AKIN)建议的AKI定义为：

在3个月内发生的临床表现为血、尿、组织检测和影像学检查下不同程度的**肾脏结构、功能**以及**肾脏损害标志**的异常，包括ARF, **急性肾小管坏死(ATN)**, **移植肾延迟复功(DGF)**等一大组疾病的临床术语。

急性肾脏损伤（Acute Kidney Injury, AKI）的定义



- 48小时内血清肌酐增加 ≥ 0.3 mg/dl 或 $>50\%$;
- 或者尿量低于 $0.5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ，持续6小时以上。





AKI的早期诊断

- 单纯根据尿量、血清肌酐值的变化来诊断AKI是不及时的。

1、血肌酐受到**体重、营养状况、年龄、全身血容量、服药、肌肉代谢以及蛋白摄入**等因素影响。

2、AKI 48–72 h后血清肌酐发生变化

AKI的早期诊断



- January 2000–March 2007
- MEDLINE: 31 studies for biomarkers for AKI.
- evaluated 21 unique serum and urine biomarkers.



AKI的早期诊断

- The results of the studies indicated that **serum cystatin C**, **urine interleukin-18 (IL-18)**, **urine kidney injury molecule-1 (KIM-1)** performed best for the differential diagnosis of established AKI.



AKI的早期诊断

- Urine N-acetyl-b-D-glucosaminidase,
- KIM-1,
- IL-18

performed the best for mortality risk prediction after AKI.

AKI的早期诊断



- **肾损伤分子-1** (kidney injury molecule-1, KIM-1)在损伤后的肾组织中高度表达，与肾损伤的严重程度相关。尿KIM-1是一种敏感性和特异性都较高的早期诊断肾损伤的标志物。



AKI的早期诊断

- ICU危重病患者80%的ARF由急性肾小管损伤所致，而非肾小球或间质性病变^[1]。

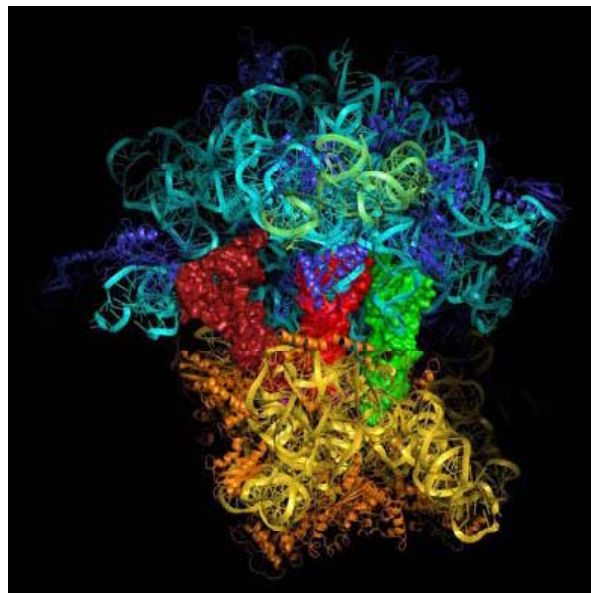
——KIM-1是肾小管损伤最敏感的因子

[1] Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R..Acute renal failure. Lancet, 2005,365(9457):417-430.



KIM-1的结构

- KIM-1为I型跨膜糖蛋白，属于免疫球蛋白(Ig)基因超家族成员，结构上包括特征性的Ig结构域、黏蛋白结构域、信号肽、跨膜区和胞浆区。





KIM-1的功能

- (一) 与肾小管上皮细胞的早期损伤和修复有关

KIM-1可能与发生去分化的细胞迁移并重建连续的上皮细胞层有关，KIM-1可能有利于肾小管正常结构的维持。





KIM-1的功能

- (二) 与肾间质纤维化有关

在多囊性肾病小鼠模型中发现肾组织KIM-1阳性小管周围伴随大量PCNA或 α -SMA染色阳性的细胞，相反KIM-1阴性小管周围则没有此现象[2]。

[2] Vh Timmeren MM , BakkerSJ , VaidyaVS , eta1 . Tubular kidney injury molecule-1 in protein-overload nephropathy . AmJ Physiol Renal Physiol , 2006 , 291(2) : F456-F464 .



KIM-1的功能

- (三) 黏附功能

KIM-1的结构与黏附分子相似^[3]。从结构上说，黏蛋白结构域通常具有双重作用，除将Ig结构域暴露出来外，还可结合选择素发挥细胞保护作用。

[3] Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up regulated in renal cells after injury. J Biol Chem., 1998; 273(7): 4135-4142.



KIM-1的功能

- (四) 参与免疫反应过程

KIM 家族成员与T细胞活化和免疫应答有关，人类 HAVer-1分子结合甲肝病毒后，可以降低哮喘的发病，推测可能与HAVer-1所介导的免疫应答被抑制有关^[4]。

[4] Rodriguez—hurbe B, Johnson RJ, Herrera—Aosta J. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure. *Kidney Int Suppl*, 2005(99): S82-S86

KIM-1可以早期诊断急性肾损伤



- 多个动物实验和临床试验证明“**KIM与多种因素所致肾小管损伤有关**”。
- 1、缺血肾小管损伤
 - 2、中毒性肾小管损伤
 - 3、蛋白负荷过重性肾小管损伤

KIM-1可以早期诊断急性肾损伤



- 动物实验：

1、缺血肾小管损伤

缺血再灌注性ARF动物模型的 KIM-1浓度明显升高。
KIM-1在缺血性损伤发生后12h开始表达和排泌，早于上皮再生，并长期存在^[5]

[5] Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up regulated in renal cells after injury. J Biol Chem., 1998; 273(7): 4135-4142.

KIM-1可以早期诊断急性肾损伤



- 动物实验：

2、中毒性肾小管损伤

S-L-半胱氨酸，叶酸，顺铂所致中毒性肾病大鼠模型，损伤区肾组织及尿中KIM-1表达均显著升高^[6]。

- [6] Ichimura T, Hung CC, Yang SA, et al. Kidney injury molecule-1 : a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced injury. Am J Physiol Renal Physiol, 2003, 286(3): 552-563.

KIM-1可以早期诊断急性肾损伤



- 动物实验：

3、蛋白负荷过重性肾小管损伤

在蛋白负荷性肾病大鼠模型，KIM-1高表达于肾小管间质损伤区，伴随巨噬细胞浸润、小管萎缩或纤维化，同一肾小管内KIM-1的表达呈非均一性^[7]

- [7] Vh Timmeren MM,]~qkkerSJ, VaidyaVS, eta1. Tubular kidney injury molecule-1 in protein-overload nephropathy. AmJ Ph ol Renal Physiol, 2006, 291(2): F456—F464.

KIM-1可以早期诊断急性肾损伤



- 临床实验
 - 201位急性肾功能不全患者，其中43%合并脓毒症，KIM-1均有不同程度升高，对年龄、性别和肾损伤起始到采集尿液标本的时间延迟进行校正后发现，KIM-1每升高1U，当时存在ARF的可能性就增大12倍^[8]。

[8] Liangoa O, Perianayagam M , Vaidya VS, et a1. Urinary N-acetyl-beta-(D)-gluecr,aminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(3): 904-912.

脓毒症患者发生AKI的可能机制



- 血流动力学与应激激素的变化
 - 脓毒症时发生细胞因子介导iNOS—NO合成增加，使全身动脉血管扩张，系统血管阻力降低，导致动脉充盈不足。这激活了神经体液轴，激活交感神经和RAA轴，导致血浆中几种内源性血管收缩激素儿茶酚胺，Ang II和内皮素增加。非渗透性AVP的释放，这又造成肾血管收缩，水钠滞留，反应性氧簇增加，引起相关肾小管损伤。

脓毒症患者发生AKI的可能机制



- 内毒素和炎症介质的影响
 - 脓毒症时内毒素直接与间接的作用可以导致肾脏血流量、肾小球滤过率和肾小管功能的损害。在内毒素或内毒素样物质的作用下，使机体中性粒细胞、单核巨噬细胞、血管内皮发生复杂的免疫网络反应，释放出大量的甚至失控的内源性炎症介质，包括：细胞因子、补体及其降解产物、花生四烯酸代谢产物、血管活性物质、凝血酶原类和其他生物活性物质，造成多脏器包括肾脏的损害。

脓毒症患者发生AKI的可能机制

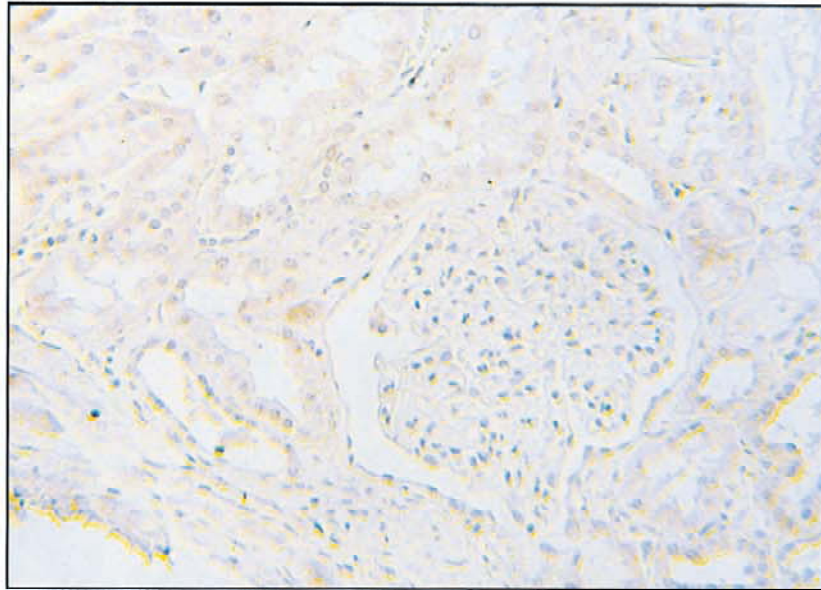


- 其他器官损伤的影响
 - 脓毒症时造成其他器官的损伤也不可避免地进一步加重肾脏损害。以肺为例：当肺损害时，可造成患者缺氧以及神经内分泌系统的复杂变化使肾血管收缩，肾血流量减少，而致肾功能损害。

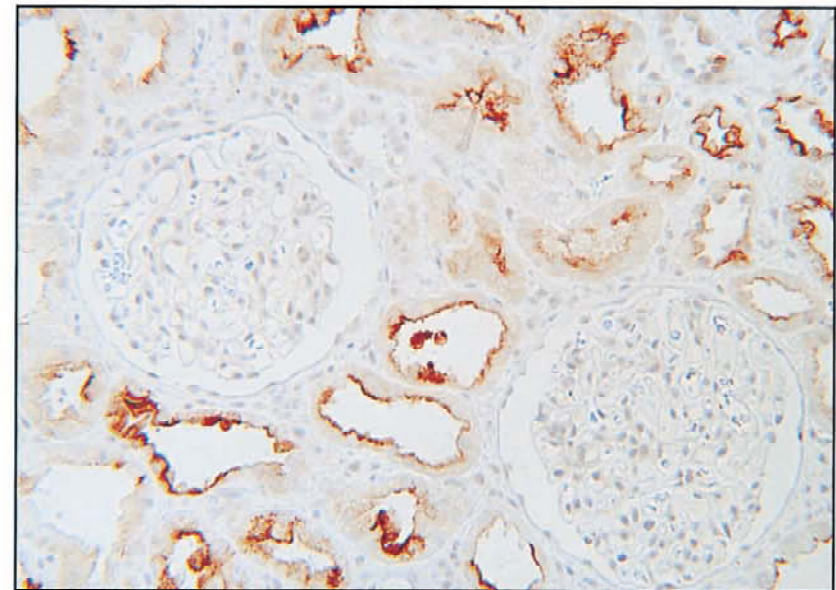
KIM-1在肾脏的表达



A



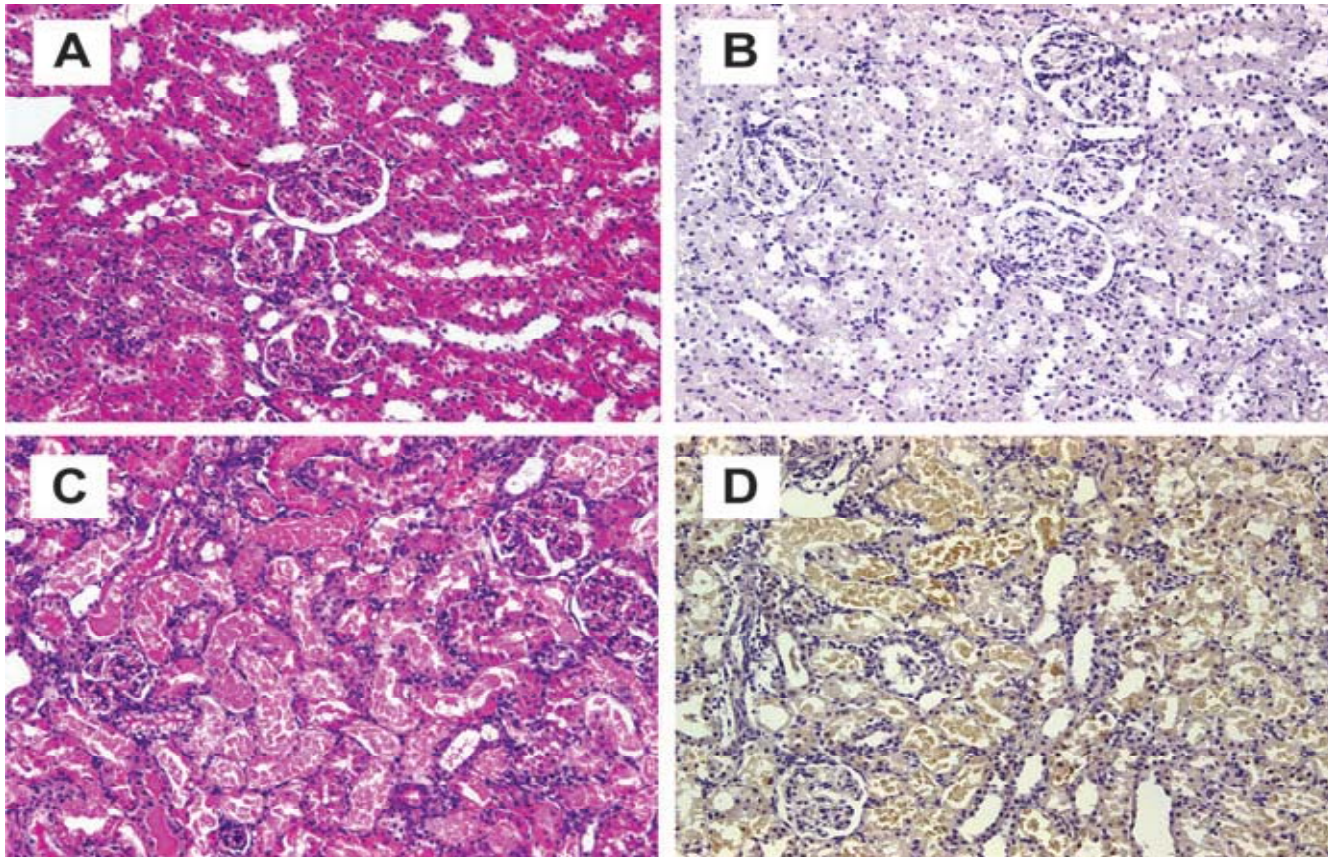
B



A 正常肾脏； B AKG7抗人KIM-1单抗免疫染色标示KIM-1表达。



KIM-1在肾脏的表达



A、B正常肾脏无KIM-1表达。C、D庆大霉素肾损伤后KIM-1免疫染色阳性。

总结



- 多种肾脏疾病以及动物模型中**肾组织和尿液** KIM-1水平都明显升高。
- 尿KIM-1水平与肾组织KIM-1表达**水平一致**。

——可以早期检测多种病因引起的肾损伤，明显早于其他传统的生物标志物如血肌酐、尿素氮、尿NAG酶、尿糖、尿蛋白的异常。



谢谢！