

预测心力衰竭患者肾功能恶化血清学指标的研究进展

张凌霄 王军奎

【摘要】 心力衰竭(心衰)患者合并肾功能不全与临床预后密切相关,肾功能不全传统的生化标志物异常往往出现较晚,不具有早期预警价值。该文主要介绍对心衰患者发生肾功能恶化具有预测价值并和预后相关的血清学指标的最新研究进展。

【关键词】 心力衰竭;肾功能恶化;血清学指标

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.04.005

心力衰竭(心衰)是各种心脏疾病的终末阶段,常合并不同程度的肾功能不全,后者会进一步加重心脏损害,与死亡率、再住院率等临床事件密切相关。有研究表明急性肾损伤是急性失代偿性心衰患者 1 年死亡的独立危险因素^[1]。因此,早期发现心衰患者的肾功能恶化并及早干预,具有重要的临床意义。目前临床常用的血肌酐仅在肾功能下降超过 50% 时才有明显变化,且受年龄、性别、种族和体质量指数影响^[2],敏感性较低。近年来的研究发现了一些能反映早期肾功能恶化的指标。

1 心衰患者发生肾功能恶化的病理生理机制

以往研究认为,慢性心衰患者发生肾功能恶化的主要机制是心输出量不足导致肾灌注减少^[3]。心衰时,心输出量下降引起继发性肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活和交感神经过度兴奋,加重体液潴留和血管内皮功能障碍,增加后负荷^[4-5]。心输出量下降难以得到完全代偿,容量负荷加重,促使肾功能恶化^[6-7]。近年来研究表明,心衰时静脉回流受阻,肾静脉压升高致肾淤血、肾小管闭塞、管球反馈受损等病理生理改变在肾功能恶化中意义重大^[8-9]。

2 与肾小管上皮细胞损伤相关的指标

2.1 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)

NGAL 是一种相对分子质量较小的脂质转运蛋白,表达于中性粒细胞、肝脏、肾脏、子宫、结肠和唾液腺上皮等多种组织细胞,在炎症或损伤发生时可由上皮细胞、肾小管细胞和肝细胞释放,经肾小球自由滤

过,被近曲小管完全重吸收^[10]。有研究表明,在肾缺血后,主要是肾小管上皮细胞损伤后,NGAL 的表达显著升高,在肾小管上皮细胞修复与再生过程中发挥作用^[11]。NGAL 基线水平与急性心衰患者住院期间发生肾功能恶化(血肌酐较基线值升高 $>0.3 \text{ mg/dL}$)相关,血 NGAL 基线水平 $>134 \text{ ng/mL}$ 时,预测患者住院期间发生肾功能恶化的敏感度为 92%,特异度为 71%,准确度为 78%;而出院时患者血 NGAL $>130 \text{ ng/mL}$,与出院后 6 个月内的死亡率相关($\text{OR}=3.18, 95\% \text{ CI}: 1.65 \sim 6.15, P<0.001$)^[12]。

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

KIM-1 是 I 型跨膜糖蛋白,由人类甲肝病毒受体-1 基因编码,其细胞外片段由 1 个黏液素功能区连接 1 个由 6 个半胱氨酸组成的球蛋白样功能区,细胞内片段参与了酪氨酸激酶信号转导通路^[13]。KIM-1 蛋白具有多种生物学活性,可参与肾小管上皮细胞损伤后的修复过程,可能的机制是 KIM-1 蛋白促使近曲小管上皮细胞转化为巨噬细胞以清除坏死细胞,在损伤发生后保护肾小管上皮细胞并促进再生^[14]。有研究表明,NGAL 较 KIM-1 预测急性肾损伤的价值大^[15],但 Damman 等^[16]认为 KIM-1 能更好地反映容量变化如何使肾小管出现亚临床损害。另有研究提示,尿 KIM-1 独立于肾小球滤过率(GFR),与慢性心衰患者病死率和住院率相关($\text{HR}=1.15, 95\% \text{ CI}: 1.02 \sim 1.30$)^[17]。

3 与肾小球损伤相关的指标

胱抑素 C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂,在体内经有

核细胞以恒定速度分泌,其相对分子质量较小,可经肾小球自由滤过,被肾小管完全重吸收并在细胞内降解,不重新回到血液,也不被肾小管分泌,且不受蛋白摄入量、体质量指数和炎症的影响^[18]。研究表明,血胱抑素 C 的半衰期约 1.5 h(血肌酐半衰期为 4 h),急性肾损伤时,血胱抑素 C 的升高早于血肌酐,能够发现早期急性肾损伤^[19]。有研究表明,住院期间血胱抑素 C 升高 >1.3 mg/dL 时,预测发生急性肾损伤的敏感度为 88%,特异度为 96%^[20]。对于发生肾功能恶化的心衰患者,血胱抑素 C 的预后判断价值,包括住院天数、住院期间死亡率和远期全因死亡率,均要优于血肌酐^[21-22]。

4 与静脉淤血、血管内容量相对不足相关的指标

4.1 血尿素氮/血肌酐

血尿素氮/血肌酐升高可能与静脉淤血、血管内容量相对不足有关。研究表明血尿素氮/血肌酐 >25.5 、估算的肾小球滤过率(eGFR) <45.8 mL/min 与慢性稳定性心衰患者腔静脉淤血相关;在平均 31 个月的随访期间,血尿素氮/血肌酐 >25.5 是慢性稳定性心衰患者全因死亡的独立危险因素^[23]。Brisco 等^[24]研究表明,血尿素氮/血肌酐比值升高可能与肾灌注下降导致肾脏局部内分泌系统激活、尿素氮和肌酐不成比例重吸收有关。血尿素氮代谢受 3 方面因素影响:机体产生的总量、在肾脏内髓的浓缩和在远端小管的重吸收^[25]。血尿素氮水平远高于肌酐,并且在利尿过程中能反映肾血流灌注状态,有明显水钠潴留的患者,在血肌酐变化不明显的情况下,血尿素氮变化能够较好的反映血管内容量的相对不足。所以血尿素氮/血肌酐升高可在早期提示心衰患者体内水钠潴留和血管内容量相对不足,以及因肾灌注不足和肾脏内压升高引起的肾功能恶化。血尿素氮/血肌酐升高的具体机制仍不明确,但其升高与患者肾功能恶化和预后相关已被证实^[23-24,26],且可以用于急性充血性心衰患者发生急性肾功能衰竭的危险分层^[27]。

4.2 血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)

ALP 是心衰患者发生肾功能恶化的独立危险因素(OR = 1.01, 95% CI: 1.00 ~ 1.02, $P = 0.028$)^[28]。以 ALP <203 IU/L 为对照组,对肾功能恶化其他危险因素进行校正后,得出 ALP 203 ~ 278 IU/L 组 OR = 1.69, 95% CI: 1.02 ~ 2.79, $P = 0.04$; ALP >278 IU/L 组 OR = 1.95, 95% CI: 1.20 ~ 3.21, $P = 0.008$ ^[28]。心衰患者血 ALP 升高可能

与右心系统充盈压升高有关^[29];亦有研究认为心衰患者发生肾功能恶化与静脉淤血密切相关^[8],血 ALP 升高可能代表肝脏与肾脏的淤血状态。Karabulut 等^[30]的研究认为血 ALP 升高可能预示着肾脏的亚临床损害, Yamazoe 等^[28]的研究结果亦认为尿蛋白量与血 ALP 水平相关。

5 与肾功能恶化相关指标的联合检测

研究表明,多种机制及多重因素参与了心衰患者的肾功能恶化^[1,5],不同机制及危险因素的血清学指标联合检测可能对于预测心衰患者肾功能恶化、了解其发生机制和判断远期预后具有更加积极的意义。在 1 项 N 端脑利钠肽前体(NT-proBNP)、B 型利钠肽(BNP)、NGAL 和可溶性 ST2 蛋白联合检测的研究中,利钠肽联合 NGAL 检测对于心衰患者发生肾功能恶化的预测能力最强(OR_{NT-proBNP+NGAL} = 2.79, OR_{BNP+NGAL} = 3.11, $P = 0.04$),而 NT-proBNP/BNP、NGAL 指标均升高的患者肾功能恶化的发生率最高^[31]。Haase 等^[32]的研究表明,血 NGAL 联合血胱抑素 C 是心脏手术后发生急性肾损伤的最强预测指标。

6 结语

尽早发现心衰患者的肾功能恶化,及时干预,能够大大改善临床预后。肾功能传统指标不能反映早期肾功能恶化时,寻找敏感性和特异性强、并能对肾功能损害发生机制有所提示的指标就显得尤为重要。目前对肾功能恶化发生机制的认识仍较局限,需要进一步研究。多指标联合检测对预测肾功能恶化和判断预后的价值可能更大。

参考文献

- [1] Palazzuoli A, McCullough PA, Ronco C, et al. Kidney disease in heart failure: the importance of novel biomarkers for type 1 cardio-renal syndrome detection [J]. Intern Emerg Med, 2015, 10(5): 543-554.
- [2] Coca SG, Parikh CR. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(2): 481-490.
- [3] Ijzerman S, Laragh JH, Cody RJ, et al. Role of the kidney in congestive heart failure: relationship of cardiac index to kidney function [J]. Drugs, 1990, 39 (Suppl 4): 10-24.
- [4] Ruggenenti P, Remuzzi G. Worsening kidney function in decompensated heart failure: treat the heart don't mind the kidney [J]. Eur Heart J, 2011, 32(20): 2476-2478.
- [5] Parrinello G, Torres D, Paterna S. Salt and water imbalance in chronic heart failure [J]. Intern Emerg Med, 2011, 6 (suppl 1): S29-S36.
- [6] Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome

- type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60 (12):1031-1042.
- [7] 郭俊,冯灿,陆阳,等. 心肾综合征的诊治及研究进展 [J]. *国际心血管病杂志*, 2015, 42(1):19-22.
- [8] Sinkeler SJ, Damman K, van Veldhuisen DJ, et al. A re-appraisal of volume status and renal function impairment in chronic heart failure: combined effects of pre-renal failure and venous congestion on renal function [J]. *Heart Fail Rev*, 2012, 17(2):263-270.
- [9] Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited' [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(1):11-17.
- [10] Bouquegneau A, Krzesinski JM, Delanaye P, et al. Biomarkers and physiopathology in the cardiorenal syndrome [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2015, 443(30):100-107.
- [11] Kashiwagi E, Tonomura Y, Kondo C, et al. Involvement of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and osteopontin in renal tubular regeneration and interstitial fibrosis after cisplatin-induced renal failure [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2014, 66(7):301-311.
- [12] Palazzuoli A, Ruocco G, Beltrami M, et al. Admission plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) predicts worsening renal function during hospitalization and post discharge outcome in patients with acute heart failure [J]. *Acute Card Care*, 2014, 16(3):93-101.
- [13] Medić B, Rovčanin B, Basta Jovanović G, et al. Kidney injury molecule-1 and cardiovascular diseases: from basic science to clinical practice [J]. *Biomed Res Int*, 2015(2015):854070.
- [14] Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a translational journey [J]. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2014, 125:293-299.
- [15] Aghel A, Shrestha K, Mullens W, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure [J]. *J Card Fail*, 2010, 16(1):49-54.
- [16] Damman K, Masson S, Hillege HL, et al. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(21):2705-2712.
- [17] Damman K, Van Veldhuisen DJ, Navis G, et al. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate [J]. *Heart*, 2010, 96(16):1297-1302.
- [18] Séronie-Vivien S, Delanaye P, Piéroni L, et al. Cystatin C: current position and future prospects [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2008, 46(12):1664-1686.
- [19] Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(3):595-603.
- [20] Cruz DN, Fard A, Clementi A, et al. Role of biomarkers in the diagnosis and management of cardio-renal syndromes [J]. *Semin Nephrol*, 2012, 32(1):79-92.
- [21] Naruse H, Ishii J, Kawai T, et al. Cystatin C in acute heart failure without advanced renal impairment [J]. *Am J Med*, 2009, 122(6):566-573.
- [22] 吴敏,韩素霞. 血清胱抑素 C 与心力衰竭 [J]. *国际心血管病杂志*, 2014, 41(6):356-358.
- [23] Parrinello G, Torres D, Testani JM, et al. Blood urea nitrogen to creatinine ratio is associated with congestion and mortality in heart failure patients with renal dysfunction [J]. *Intern Emerg Med*, 2015, 10(8):965-972.
- [24] Brisco MA, Coca SG, Chen J, et al. Blood urea nitrogen/creatinine ratio identifies a high-risk but potentially reversible form of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(2):233-239.
- [25] Kazory A. Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(5):694-700.
- [26] Sood MM, Saeed M, Lim V, et al. The urea-to-creatinine ratio is predictive of worsening kidney function in ambulatory heart failure patients [J]. *J Card Fail*, 2015, 21(5):412-418.
- [27] Takaya Y, Yoshihara F, Yokoyama H, et al. Risk stratification of acute kidney injury using the blood urea nitrogen/creatinine ratio in patients with acute decompensated heart failure [J]. *Circ J*, 2015, 79(7):1520-1525.
- [28] Yamazoe M, Mizuno A, Nishi Y, et al. Serum alkaline phosphatase as a predictor of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure [J]. *J Cardiol*, 2016, 67(5):412-417.
- [29] Lau GT, Tan HC, Kritharides L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90(12):1405-1409.
- [30] Karabulut A, Sahin I, Ilker Avcı I, et al. Impact of serum alkaline phosphatase level on the pathophysiologic mechanism of contrast-induced nephropathy [J]. *Kardiol Pol*, 2014, 72 (10):977-982.
- [31] De Berardinis B, Gaggini HK, Magrini L, et al. Comparison between admission natriuretic peptides, NGAL and sST2 testing for the prediction of worsening renal function in patients with acutely decompensated heart failure [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53(4):613-621.
- [32] Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(6):1012-1024.

(收稿:2016-04-12 修回:2016-05-08)

(本文编辑:胡晓静)