

金属蛋白酶组织抑制剂-2 联合胰岛素样生长因子结合蛋白 7 对脓毒症相关性急性肾损伤的临床应用价值研究进展

蒋伟 郑瑞强

扬州大学临床医学院,江苏省苏北人民医院重症医学科,江苏扬州 225001

通信作者:郑瑞强,Email:13952721411@163.com

【摘要】 脓毒症是引起急性肾损伤(AKI)的重要原因,约 60% 的脓毒症患者会发生 AKI。目前临床诊断 AKI 的标准仍然是基于血肌酐和尿量的变化,由于其在时间上存在滞后性,因此可能导致治疗时机延误,增加病死率。寻找一种类似“肌钙蛋白样”的诊断 AKI 的新型生物标志物,实现 AKI 的早期诊断和早期预防干预,对降低 AKI 的病死率具有重要意义。近些年研究表明,金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2)和胰岛素样生长因子结合蛋白 7(IGFBP7)可用于早期诊断脓毒症相关性急性肾损伤(SA-AKI),并且在 SA-AKI 的风险分层、预后判断及介入干预等方面亦有重要价值。现对 TIMP-2 和 IGFBP7 在 SA-AKI 中的应用研究进展进行综述。

【关键词】 金属蛋白酶组织抑制剂-2; 胰岛素样生长因子结合蛋白 7; 细胞周期抑制蛋白阻滞剂; 急性肾损伤; 脓毒症

基金项目:江苏省科技项目(BE2017691);江苏省扬州市“333 工程”科研项目(BRA2020183)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210624-00123

Advances in the clinical value of tissue inhibitors of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor binding protein 7 in sepsis associated-acute kidney injury

Jiang Wei, Zheng Ruiqiang

Clinical Medical College, Yangzhou University, Department of Intensive Care Unit, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu, China

Corresponding author: Zheng Ruiqiang, Email: 13952721411@163.com

【Abstract】 Sepsis is an important cause of acute kidney injury (AKI). About 60% of sepsis patients will develop AKI. At present, the standard of clinical diagnosis of AKI is still based on the changes in serum creatinine and urine volume. Because of its lag in time, it may lead to delay in treatment and increase the mortality. To find a new biomarker similar to "troponin" for the diagnosis of AKI, and to achieve the early diagnosis and prevention of AKI, is of great significance to reduce the mortality of AKI. In recent years, it has been found that tissue inhibitors of metalloproteinase-2 (TIMP-2) and insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) can be used for early diagnosis of sepsis associated-acute kidney injury (SA-AKI). They also have important values in risk stratification, prognosis judgment, intervention and other aspects of SA-AKI. In this paper, the research progress of the application of TIMP-2 and IGFBP7 in SA-AKI is reviewed.

【Key words】 Tissue inhibitors of metalloproteinase-2; Insulin-like growth factor-binding protein 7; Cell cycle inhibitor protein blocker; Acute kidney injury; Sepsis

Fund program: Jiangsu Provincial Science Research Project of China (BE2017691); Jiangsu Provincial "333 Projects" Science Research Project of China (BRA2020183)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210624-00123

脓毒症(sepsis)是严重感染引起的宿主反应失调导致的致命性器官功能障碍。序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)常被用来判断是否发生器官功能障碍。目前认为,感染引起 SOFA 评分增加值 ≥ 2 分可以诊断为脓毒症^[1]。在脓毒症导致的器官功能障碍中,肾脏是最常见的功能损害器官,大约 60% 的脓毒症患者会发生急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)^[2]。脓毒症相关性急性肾损伤(sepsis associated-acute kidney injury, SA-AKI)可明显增加脓毒症患者的治疗费用和病死率^[3-6],成为严重影响社会经济的公共卫生问题。因此,SA-AKI 的早期诊断和早期治疗是改善患者预后、减少经济负担的关键^[7]。但目前包括 SOFA 评分在内用于评价肾损伤及 AKI 诊断与分级的标准都以血肌酐(serum creatinine, SCr)和尿量为指标,因其受多种因素

影响且存在滞后性,对早期判断肾损伤有一定局限性^[8-11]。寻找更加敏感、特异性更强的 SA-AKI 生物标志物是目前亟待解决的难题之一。近年来发现,金属蛋白酶组织抑制剂-2(tissue inhibitors of metalloproteinase-2, TIMP-2)与胰岛素样生长因子结合蛋白 7(insulin-like growth factor-binding protein 7, IGFBP7)的乘积(TIMP-2 · IGFBP7)在诊断 SA-AKI 方面价值较高。TIMP-2 和 IGFBP7 都是由肾小管细胞表达及分泌的 G1 期细胞周期抑制蛋白^[12],参与细胞应激或者各种损伤引起的早期 G1 期细胞周期停滞^[13]。现对 TIMP-2 · IGFBP7 在 SA-AKI 中的应用研究进展进行综述。

1 TIMP-2 · IGFBP7 在 SA-AKI 早期诊断与风险分层中的应用价值

1.1 TIMP-2 · IGFBP7 可用于 SA-AKI 早期诊断且不受脓毒

症和非肾脏器官功能衰竭的影响:2013年,Kashani等^[14]针对有AKI风险的患者进行了两项多中心观察性研究,即发现研究和Sapphire验证研究(“蓝宝石”研究)。研究者在发现研究中持续招募了3个不同队列中的522例成人患者(包括脓毒症、休克、大手术和创伤患者),并检查了超过300项尿液和血液标志物,结果提示TIMP-2和IGFBP7在检测的标志物中对AKI具有最好的早期预测效能。随后,研究者在验证研究中持续招募了744例存在危重疾病但登记时没有AKI证据的成人患者,观察结局是患者在收集标本12h后发展为中-重度AKI〔改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)标准2~3期〕。结果显示,患者12h内中-重度AKI发生率为14%,TIMP-2·IGFBP7预测中-重度AKI的受试者工作特征曲线下面积(area under receiver operator characteristic curve, AUC)为0.80(SA-AKI患者的AUC为0.82),而IGFBP7和TIMP-2的AUC分别为0.76、0.79,说明TIMP-2和IGFBP7无论是单独还是联合预测中-重度AKI的能力均明显优于其他AKI标志物〔中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NAGL)和肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)的AUC均未超过0.72〕。之后,研究者对由728例危重患者组成的队列进行了敏感性分析,结果显示,TIMP-2·IGFBP7在早期预测中-重度AKI方面仍然显著优于其他标志物(包括NAGL和KIM-1)。值得注意的是,Kashani等^[14]发现TIMP-2在早期预测脓毒症患者发生中-重度AKI方面效果最好。

然而,Kashani等^[14]的研究中并未涉及脓毒症本身和非肾脏多器官功能障碍是否会影响到TIMP-2·IGFBP7对AKI的诊断效能。为进一步评估脓毒症和非肾脏器官功能障碍能否影响到TIMP-2·IGFBP7对SA-AKI的诊断效能,Honore等^[15]对两项国际前瞻性观察队列研究(“蓝宝石”研究^[14]和“黄玉”研究^[16])中的脓毒症患者进行了亚组分析,观察结局是纳入患者12h后发展为中-重度AKI(KDIGO标准2~3期)。结果显示,纳入的232例患者中,AKI发生率为17%,无论是低非肾脏SOFA评分组还是高非肾脏SOFA评分组,AKI患者TIMP-2·IGFBP7水平均显著高于非AKI患者(均 $P<0.001$),TIMP-2·IGFBP7预测中-重度AKI的AUC分别为0.84〔95%可信区间(95% confidence interval (95%CI)为0.73~0.92)〕和0.85(95%CI为0.76~0.94);多变量分析显示,在AKI临床预测模型中添加TIMP-2·IGFBP7可以显著改善该模型的预测效能($P=0.015$)。该研究表明,TIMP-2·IGFBP7预测中-重度AKI的效能并没有被非肾脏SOFA评分改变($P=0.70$)。与目前比较有诊断前途的标志物〔如NGAL、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)〕相比,这无疑是一个巨大的进步,因为一直以来,NGAL和IL-18都被认为是早期诊断AKI的潜在标志物,但由于受到全身炎症的强烈影响,从而降低了二者的特异性。Honore等^[15]的研究表明,尿TIMP-2·IGFBP7可准确预测脓症患者发生AKI,且诊断效能并不受非肾脏器官功能障碍的影响。这一结论在Yamashita等^[17]开展的一项小规模前瞻性研究中也得到了验证。但值得注意的是,

Honore等^[15]的研究是在“蓝宝石”研究和“黄玉”研究基础上开展的,这两项研究并不是专门为SA-AKI而设计,分析者获得的信息有限,而Yamashita等^[17]的研究规模较小,这些因素可能也会对研究结果的准确性造成一定的影响。

为了研究TIMP-2·IGFBP7在脓毒症与非脓症患者AKI早期预测中的作用,Cuartero等^[18]开展了一项纳入98例患者的前瞻性研究,分别于患者入重症监护病房(intensive care unit, ICU)时和入ICU 12h进行了尿标本分析,结果显示,入选患者AKI发生率为50%,脓毒症发生率为40.8%;根据急性肾损伤网络(acute kidney injury network, AKIN)标准,TIMP-2·IGFBP7与AKI的严重程度显著相关($P<0.0001$);同时,TIMP-2·IGFBP7评估SA-AKI患者为中-重度AKI的AUC为0.798(敏感度为73.5%,特异度为71.4%, $P<0.0001$)。TIMP-2·IGFBP7值取决于AKI的发生率,而不是脓毒症的发生率。

上述研究表明,尿TIMP-2·IGFBP7是ICU患者诊断12h内发生中-重度AKI的早期预测因子,而无需考虑脓毒症和非肾脏器官功能障碍的影响;虽然TIMP-2·IGFBP7在12h内能预测中-重度风险的AKI患者,且具有较高的敏感度和特异度,但是对于低风险患者(如稳定的门诊患者)却表现出较高的假阳性率,这些患者不适用于TIMP-2·IGFBP7检测。同时还需要注意的是,TIMP-2·IGFBP7对中-重度风险AKI的预测效能良好,但是其具有明显的时间界定(12~24h),可能时间的改变也会影响其诊断的准确性,仍然需要更多临床研究进一步探索时间与准确性的关系。

1.2 TIMP-2·IGFBP7可用于SA-AKI早期诊断的风险分层: Hoste等^[19]根据“蓝宝石”研究中所得出的TIMP-2·IGFBP7预测中-重度AKI的敏感度和特异度来推导其临界值,然后通过美国6个地区154例成人危重患者的临床数据来验证不同TIMP-2·IGFBP7临界值评估AKI风险的准确性,结果显示,受试人群中-重度AKI的发生率为18%;TIMP-2·IGFBP7预测中-重度AKI的AUC为0.79;当TIMP-2·IGFBP7的临界值取 $0.3(\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 时,其敏感度为89%,阴性预测值(negative predictive value, NPV)为97%;当TIMP-2·IGFBP7的临界值取 $2.0(\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 时,其特异度为95%,阳性预测值(positive predictive value, PPV)为49%。该研究表明,尿TIMP-2·IGFBP7 $>0.3(\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 可用于诊断中-重度AKI;TIMP-2·IGFBP7 $>2.0(\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 时,其诊断中-重度AKI的特异度更高。Bihorac等^[16]开展了一项纳入420例患者的前瞻性研究,其目的主要是验证预定义的TIMP-2·IGFBP7临界值〔 $0.3(\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 和 $2.0(\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 〕,结果显示,纳入患者中-重度AKI发生率为17.4%;TIMP-2·IGFBP7预测中-重度AKI的AUC为0.82;当TIMP-2·IGFBP7的临界值取 $0.3(\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 时,TIMP-2·IGFBP7 $>0.3(\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 患者发生AKI的风险较TIMP-2·IGFBP7 $\leq 0.3(\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 者增加7倍;当临界值取 $0.3(\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 和 $2.0(\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 时,TIMP-2·IGFBP7 $\geq 0.3(\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 且 $\leq 2.0(\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 患者AKI发生风险是 $<0.3(\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 者的5倍(95%CI为

3~17), $TIMP-2 \cdot IGFBP7 > 2.0 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 患者 AKI 发生风险是 $< 0.3 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 者的 17 倍(95%CI 为 9~54)。Hoste 等^[19]的研究表明, $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 可用于 SA-AKI 风险分层,且临界值为 $0.3 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 时具有较高的敏感度,临界值为 $2.0 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 时具有较高的特异度。Zhang 等^[20]对多篇异因所致 AKI 研究进行荟萃分析显示, $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 为 $0.3 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ (高敏感度)和 $2.0 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ (高特异度)左右的临界值可作为预测危重患者发生 AKI 的准确替代生物标志物,尿 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 临界值为 $2.0 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 时似乎具有最高的总体准确度。以上异因样本研究结果表明, $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 可以用于 AKI 风险分层。

为了分析尿细胞周期阻滞生物标志物 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 在脓毒症患者 AKI 风险分层中的准确性及非肾脏器官功能衰竭是否降低了生物标志物诊断 AKI 的效能, Nguyen 等^[21]对“蓝宝石”研究和“黄玉”研究中 1 164 例 ICU 危重患者的数据进行了二次分析,结果显示, 232 例脓毒患者中-重度 AKI 发生率为 17.2%, 与 $TIMP-2 \cdot IGFBP7 \leq 0.3 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ AKI 患者相比, $> 0.3 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 和 $> 2.0 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 者发生 AKI 的相对危险度(95%CI)分别为 8.9(3.1~20.9)和 19.7(7.2~48.9); $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 预测 AKI 风险的 AUC 为 0.84(95%CI 为 0.77~0.90), 而 SCr 的 AUC 则为 0.74(95%CI 为 0.65~0.83); 单变量分析显示, 临床模型[非肾急性生理学及慢性健康状况评分 III (acute physiology and chronic health evaluation III, APACHE III)、非肾性 SOFA 评分、体质量指数、慢性肝病、充血性心脏病和初始 SCr]预测 AKI 的 AUC 为 0.83(95%CI 为 0.75~0.91); 而加入 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 以后则可以使临床模型的 AUC 增加到 0.93(95%CI 为 0.88~0.97); $\log_{10}(TIMP-2 \cdot IGFBP7)$ 对 AKI 的调整优势比(odds ratio, OR)为 38.2(95%CI 为 9.5~153.2, $P < 0.001$), 非肾性 APACHE III 评分和非肾性 SOFA 评分的调整 OR 值分别为 1.03(95%CI 为 1.01~1.05, $P = 0.01$)、1.02(95%CI 为 0.83~1.25, $P = 0.89$)。该研究表明, 尿 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 在预测 SA-AKI 方面具有较大价值, 即使在存在非肾脏器官功能障碍的情况下也是如此。以上研究表明, $TIMP-2 \cdot IGFBP7 > 0.3 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 对预测 12 h 内发展为中-重度风险 AKI 的脓毒症患者有比较好的分层价值。

尽管如此, $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 对 AKI 风险分层仍然有一些缺陷。在一些非 SA-AKI 研究中发现, $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 临界值与测量时间相关。Adler 等^[22]开展的一项前瞻性研究分析了 48 例院外心肺骤停后休克患者的 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$, 发现 31 例患者(65%)在 (26 ± 12) h 后发生 AKI, 发生 AKI 患者 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 显著高于未发生 AKI 者 [$(\mu\text{g/L})^2/1\ 000$: 1.52 ± 0.13 比 0.13 ± 0.14 , $P < 0.05$]; 尿 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 预测患者心肺骤停后 3 h 发展为 AKI 的 AUC 为 0.97(95%CI 为 0.90~1.00), 而预测 AKI 的最佳临界值为 $0.24 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$, 敏感度为 96.8%, 特异度为 94.1%。该研究以 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 为 $0.24 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 而不是 $0.3 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 作为判断患者发展为 AKI 的预测因子。在一项纳入 240 例接受体外循环

(cardiopulmonary bypass, CPB) 手术患者的临床试验中发现, 术后 4 h $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 升高值 $\geq 0.5 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 与术后发生 AKI 相关^[23]。另一项研究显示, CPB 患者术后 24 h 内 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 的临界值为 $0.5 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 时诊断 AKI 的敏感度和特异度分别为 92%、81%^[24]。这两项研究均使用 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 为 $0.5 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 而不是 $0.3 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 作为判断患者发展为 AKI 的预测因子。Beitland 等^[25]在一项针对院外心肺复苏患者的研究中发现, $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 仅在患者入院时与 AKI 相关, 但对于入院 3 d 的患者并没有表现出预测价值。从以上非 SA-AKI 研究来看, 留取标本时间、AKI 发生时间及 AKI 的严重程度都可能影响生物标志物的临界值水平, 从而导致 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 在诊断 AKI 方面缺乏准确性。

最近的一项研究探究了 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 与 AKI 发生时间及 AKI 严重程度的关系。Ferrari 等^[26]开展了一项纳入 442 例成人危重患者的前瞻性观察性研究, 该研究的目的是评估 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 是否能预测 12 h 后发生的 AKI。结果显示, 对于严重 AKI (AKI 2 期和 3 期) 患者, $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 预测 12 h 内发生 AKI 的 AUC 为 0.82, 7 d 内发生 AKI 的 AUC 为 0.68~0.81; 如果不区分 AKI 严重程度, $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 预测 12 h、48 h 及 48 h~7 d 发生 AKI 的 AUC 分别为 0.74、0.70、0.40。该研究结果表明, 在 ICU 住院患者中, 入 ICU 时 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 仍然是预测重症患者发生严重 AKI 的特异的表现良好的标志物, 但尿液 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 的入院测量随着时间的推移在 AKI 风险评估中的表现低于其在 24 h 内检测的预测效能。该研究还显示, $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 每增加 $0.1 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 可能使 AKI 发生风险增加 2%。该研究确定了不同时间点和不同严重程度的 AKI 患者在生物标志物临界值上的显著差异, 发现最佳临界值均 $> 0.3 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$, 且具有较高的特异度。McCullough 等^[27]对 530 例患者进行了一项前瞻性双盲观察性研究, 该研究的目的是评估连续 3 d 测量 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 对危重患者 7 d 发生 2~3 期 AKI 的预测效能, 该研究在基线及 12 h、24 h 测量 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 值, 如果 3 次测试中有 1 次 $> 0.3 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$, 则继续间断 12 h 测量 1 次尿 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 值, 直到第 3 天。结果显示, 基线值、12 h、24 h 及 3 d 内的尿 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 均可以用于预测危重病程中发生 2~3 期 AKI。基线值、12 h、24 h $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 水平持续 $< 0.3 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 的患者在 7 d 病程中, 2~3 期 AKI 的发生率非常低(13.0%); 相反, 基线值、12 h、24 h $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 持续 $> 2.0 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 则预示 2~3 期 AKI 发生率非常高(高达 94.4%); 当 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 为 $0.3 \sim 2.0 (\mu\text{g/L})^2/1\ 000$ 时, 2~3 期 AKI 的发生率约为 1/3。

以上研究表明, $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 的临界值与不同严重程度 AKI、留取标本时间及 AKI 发生时间有关, 目前仍然有必要进一步对 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 的检测时间和变化趋势进行研究, 从而优化这种生物标志物的使用。

2 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 对 SA-AKI 预后的预测价值

2.1 $TIMP-2 \cdot IGFBP7$ 可用于评估 SA-AKI 患者的不良预后:

Koyner 等^[28]对一项成人危重患者的前瞻性观察性国际研究进行了二次分析,目的是评估 TIMP-2·IGFBP7 的两个临界值与 9 个月病死率和启动肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)的相关性。结果表明,早期 TIMP-2·IGFBP7 水平可用于确定 AKI 患者 9 个月病死率或启动 RRT;单变量分析显示, TIMP-2·IGFBP7 > 2.0 ($\mu\text{g/L}$)²/1 000 与复合终点风险增加相关[风险比(hazard ratio, HR) = 2.11, 95%CI 为 1.37 ~ 3.23, $P < 0.001$];多变量分析显示, TIMP-2·IGFBP7 > 0.3 ($\mu\text{g/L}$)²/1 000 与受试者死亡或启动 RRT(仅对于发生 AKI 的患者)相关[与 TIMP-2·IGFBP7 < 0.3 ($\mu\text{g/L}$)²/1 000 相比, TIMP-2·IGFBP7 > 0.3 ($\mu\text{g/L}$)²/1 000 且 < 2.0 ($\mu\text{g/L}$)²/1 000: HR = 1.44, 95%CI 为 1.00 ~ 2.06, $P = 0.05$; TIMP-2·IGFBP7 \geq 2.0 ($\mu\text{g/L}$)²/1 000: HR = 2.16, 95%CI 为 1.32 ~ 3.53, $P = 0.002$]。Xie 等^[29]对 729 例 ICU 患者开展了一项前瞻性观察性研究,其目的主要是研究 TIMP-2·IGFBP7 水平是否与 AKI 患者长期不良预后相关。结果显示,共 239 例 ICU 患者发生了 AKI,其中有 151 例患者达到了复合终点,与 TIMP-2·IGFBP7 < 0.3 ($\mu\text{g/L}$)²/1 000 的 AKI 患者相比, > 0.3 ($\mu\text{g/L}$)²/1 000 的 AKI 患者有更高的 ICU 病死率和复合终点风险;Kaplan-Meier 生存曲线显示, TIMP-2·IGFBP7 > 0.3 ($\mu\text{g/L}$)²/1 000 的 AKI 患者累积生存率明显低于 < 0.3 ($\mu\text{g/L}$)²/1 000 者(34.4% 比 67.4%);多变量分析显示, TIMP-2·IGFBP7 > 0.3 ($\mu\text{g/L}$)²/1 000 与复合终点之间有很强的相关性。

研究显示, TIMP-2·IGFBP7 不仅与 AKI 患者长期不良结局相关,而且与短期不良结局也相关。Bihorac 等^[16]研究证实,细胞周期停滞标志物尿 TIMP-2·IGFBP7 可预测 1 期 AKI 患者病情恶化。Maizel 等^[30]研究显示,尿 TIMP-2·IGFBP7 是 AKI 患者在 24 h 内由轻、中度进展到重度 AKI 的独立因素, TIMP-2·IGFBP7 > 2.0 ($\mu\text{g/L}$)²/1 000 可使 24 h 内发生 KDIGO 标准 3 期 AKI 的风险增加 4 倍。

2.2 TIMP-2·IGFBP7 可用于评估 SA-AKI 患者肾功能恢复: Meersch 等^[31]在 50 例有 AKI 风险并且正在接受 CBP 心脏手术患者中研究了尿 TIMP-2·IGFBP7 是否可以预测 AKI 后的肾功能恢复(出院时 SCr \leq 基线 SCr)。研究者分别于患者手术当天及 CBP 结束后 4、12、24 h 采集尿样。根据 KDIGO 标准, 50 例患者中有 26 例发生了 AKI。TIMP-2·IGFBP7 是心脏手术后早期 AKI 的敏感和特异性标志物,术后 4 ~ 24 h TIMP-2·IGFBP7 水平下降是肾功能恢复的准确标志, AUC 为 0.79(95%CI 为 0.65 ~ 0.92);而尿 NGAL 的 AUC 仅为 0.48(95%CI 为 0.31 ~ 0.64)。该研究表明,尿 TIMP-2·IGFBP7 增加可作为预测 AKI 的早期生物标志物,其水平下降是肾功能恢复的标志。Aregger 等^[32]利用蛋白质组学方法,通过对 12 例早期 AKI 恢复(≤ 7 d)的危重患者与 12 例恢复较晚(> 7 d)或没有恢复的患者进行比较,确定了能预测 AKI 恢复的尿液生物标志物。8 个尿液候选生物标志物中(α -1 微球蛋白、 α -1 抗胰蛋白酶、载脂蛋白 D、钙网蛋白、组织蛋白酶 D、CD59、IGFBP7 和 NGAL),只有尿 IGFBP7 和尿 NGAL 能充分预测肾功能恢复(尿 IGFBP7 的 AUC 为 0.74,尿 NGAL 的 AUC 为

0.70),并且与 AKI 持续时间相关。该研究表明,尿 IGFBP7 比尿 NGAL 能更准确地预测肾脏预后。此外, Meersch 等^[33]又开展了一项研究,发现生物标志物 TIMP-2·IGFBP7 能够作为 AKI 患者恢复的有效标志物。Dewitte 等^[34]进一步证实, TIMP-2·IGFBP7 与新型标志物联合时其预测 AKI 患者恢复的能力得到进一步提高。尿 TIMP-2·IGFBP7 可能会提高我们预测肾功能恢复概率和时间的能力,从而预测肾脏支持治疗的撤退时机。然而,目前的研究和案例很少,特别是针对 SA-AKI,仍然需要更多和更有力的证据支持。

2.3 TIMP-2·IGFBP7 对 SA-AKI 患者启动 RRT 治疗的预测价值: Klein 等^[35]纳入 41 项研究,对 13 种生物标志物进行了荟萃分析显示,包括 NGAL、TIMP-2·IGFBP7 在内的多种生物标志物尚不具有足够的证据用来指导何时使用 RRT 治疗 AKI。唐凯宏和金英玉^[36]探讨了尿 TIMP-2·IGFBP7 对脓毒症患者因 AKI 启动 RRT 的早期预测价值。研究者将 SA-AKI 患者分为 RRT 组和非 RRT 组,发现 RRT 组尿 TIMP-2·IGFBP7 高于非 RRT 组;入 ICU 6、12、24、36 h 尿 TIMP-2·IGFBP7 预测启动 RRT 的 AUC 分别为 0.575、0.804、0.883、0.809,最佳临界值分别为 0.518、0.825、0.917、1.015 ($\mu\text{g/L}$)²/1 000。该研究表明,尿 TIMP-2·IGFBP7 是 SA-AKI 患者启动 RRT 的独立预测指标,具有较好的早期预测价值。Nussbag 等^[37]开展了一项纳入了 100 例脓毒症患者的前瞻性观察性研究,该研究的目的是评估 TIMP-2·IGFBP7 和可溶性尿激酶型纤溶酶原激活剂受体(soluble urokinase type plasminogen activator receptor, suPAR)是否对 SA-AKI 患者启动 RRT 治疗具有预测价值,结果显示,有 19 例患者需要 RRT,尿 TIMP-2·IGFBP7 的诊断效能随着时间的推移而呈升高趋势。入组后 24 h,尿 TIMP-2·IGFBP7 预测 SA-AKI 患者启动 RRT 治疗的 AUC 为 0.89(95%CI 为 0.80 ~ 0.98),suPAR 的 AUC 为 0.83(95%CI 为 0.75 ~ 0.92);TIMP-2·IGFBP7 \geq 0.6 ($\mu\text{g/L}$)²/1 000 的临界值具有最佳的预测 RRT 能力(敏感度为 90.9%,特异度为 67.1%)。以 suPAR \geq 8.53 $\mu\text{g/L}$ 作为临界值时,其预测 SA-AKI 患者启动 RRT 治疗的表现最佳(敏感度为 84.2%,特异度为 82.7%);TIMP-2·IGFBP7 联合胱抑素可显著提高诊断准确率,二者联合预测 SA-AKI 患者启动 RRT 治疗的 AUC 为 0.93(95%CI 为 0.86 ~ 1.00)。该研究表明, TIMP-2·IGFBP7 和 suPAR 是 SA-AKI 患者需要 RRT 治疗的潜在生物标志物。以上研究提示,也许单一指标对 RRT 启动时机的预测价值有限,但联合多种生物标志物判断 RRT 启动时机尚有帮助。

3 小结

TIMP-2·IGFBP7 对 SA-AKI 在早期诊断、风险分层、预后评估和启动 RRT 等方面具有较高价值,然而也针对如何提高早期诊断的敏感度与特异度、危险分层的时间界定及 TIMP-2·IGFBP7 临界值伴随时间的变化趋势等提出了更多挑战。目前认为,针对联合指标,如损伤性指标联合功能性指标,开展大规模高质量的前瞻性研究,适当结合人工智能大数据分析是比较有前途的研究方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Berry M, Patel BV, Brett SJ. New consensus definitions for sepsis and septic shock: implications for treatment strategies and drug development? [J]. *Drugs*, 2017, 77 (4): 353–361. DOI: 10.1007/s40265-017-0698-0.
- [2] Shum HP, Kong HH, Chan KC, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: a single-center study on its incidence, clinical characteristics, and outcome predictors [J]. *Ren Fail*, 2016, 38 (5): 706–716. DOI: 10.3109/0886022X.2016.1157749.
- [3] Kataria Y. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults [J]. *Ann Clin Biochem*, 2017, 54 (3): 416. DOI: 10.1177/0004563217693559.
- [4] Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2 (3): 431–439. DOI: 10.2215/CJN.03681106.
- [5] Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, et al. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review [J]. *Crit Care*, 2008, 12 (2): R38. DOI: 10.1186/cc6823.
- [6] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study [J]. *JAMA*, 2005, 294 (7): 813–818. DOI: 10.1001/jama.294.7.813.
- [7] Lameire NH, Bagga A, Cruz D, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern [J]. *Lancet*, 2013, 382 (9887): 170–179. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60647-9.
- [8] Redahan L, Murray PT. Biomarkers of drug-induced kidney injury [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23 (6): 463–469. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000464.
- [9] Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 438: 350–357. DOI: 10.1016/j.cca.2014.08.039.
- [10] Haase M, Mertens PR. Biomarkers: more than just markers! [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30 (1): 33–38. DOI: 10.1093/ndt/gfu085.
- [11] Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 299. DOI: 10.1186/s13054-016-1478-z.
- [12] Gameiro J, Agapito Fonseca J, Jorge S, et al. Acute kidney injury definition and diagnosis: a narrative review [J]. *J Clin Med*, 2018, 7 (10): 307. DOI: 10.3390/jcm7100307.
- [13] Ortega LM, Heung M. The use of cell cycle arrest biomarkers in the early detection of acute kidney injury. Is this the new renal troponin? [J]. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2018, 38 (4): 361–367. DOI: 10.1016/j.nefro.2017.11.013.
- [14] Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (1): R25. DOI: 10.1186/cc12503.
- [15] Honore PM, Nguyen HB, Gong M, et al. Urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7 for risk stratification of acute kidney injury in patients with sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44 (10): 1851–1860. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001827.
- [16] Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189 (8): 932–939. DOI: 10.1164/rccm.201401-0077OC.
- [17] Yamashita T, Doi K, Hamasaki Y, et al. Evaluation of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in acute kidney injury: a prospective observational study [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (6): 716. DOI: 10.1186/s13054-014-0716-5.
- [18] Cuartero M, Ballús J, Sabater J, et al. Cell-cycle arrest biomarkers in urine to predict acute kidney injury in septic and non-septic critically ill patients [J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7 (1): 92. DOI: 10.1186/s13613-017-0317-y.
- [19] Hoste EA, McCullough PA, Kashani K, et al. Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29 (11): 2054–2061. DOI: 10.1093/ndt/gfu292.
- [20] Zhang DQ, Yuan Y, Guo LF, et al. Comparison of urinary TIMP-2 and IGFBP7 cut-offs to predict acute kidney injury in critically ill patients: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (26): e16232. DOI: 10.1097/MD.00000000000016232.
- [21] Nguyen B, Gong M, Banaei Kashani K, et al. Urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7 (TIMP-2) · [IGFBP7] accurately risk stratify acute kidney injury in patients with sepsis [J]. *Chest*, 2015, 148 (4 Suppl): 189A. DOI: 10.1378/chest.2251490.
- [22] Adler C, Heller T, Schregel F, et al. TIMP-2/IGFBP7 predicts acute kidney injury in out-of-hospital cardiac arrest survivors [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 126. DOI: 10.1186/s13054-018-2042-9.
- [23] Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 313 (21): 2133–2141. DOI: 10.1001/jama.2015.4189.
- [24] Wetz AJ, Richardt EM, Wand S, et al. Quantification of urinary TIMP-2 and IGFBP-7: an adequate diagnostic test to predict acute kidney injury after cardiac surgery? [J]. *Crit Care*, 2015, 19 (1): 3. DOI: 10.1186/s13054-014-0717-4.
- [25] Beitland S, Waldum-Grevbo BE, Nakstad ER, et al. Urine biomarkers give early prediction of acute kidney injury and outcome after out-of-hospital cardiac arrest [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 314. DOI: 10.1186/s13054-016-1503-2.
- [26] Ferrari F, Romero-González G, Topete LR, et al. Routine adoption of urinary [IGFBP7] · [TIMP-2] to assess acute kidney injury at any stage 12 hours after intensive care unit admission: a prospective cohort study [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 16484. DOI: 10.1038/s41598-019-52790-6.
- [27] McCullough PA, Ostermann M, Forni LG, et al. Serial urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7 and the prognosis for acute kidney injury over the course of critical illness [J]. *Cardiorenal Med*, 2019, 9 (6): 358–369. DOI: 10.1159/000502837.
- [28] Koyner JL, Shaw AD, Chawla LS, et al. Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP-2) · IGF-binding protein-7 (IGFBP7) levels are associated with adverse long-term outcomes in patients with AKI [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26 (7): 1747–1754. DOI: 10.1681/ASN.2014060556.
- [29] Xie Y, Ankawi G, Yang B, et al. Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP-2) · IGF-binding protein-7 (IGFBP7) levels are associated with adverse outcomes in patients in the intensive care unit with acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2019, 95 (6): 1486–1493. DOI: 10.1016/j.kint.2019.01.020.
- [30] Maizel J, Daubin D, Vong LV, et al. Urinary TIMP2 and IGFBP7 identifies high risk patients of short-term progression from mild and moderate to severe acute kidney injury during septic shock: a prospective cohort study [J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 3471215. DOI: 10.1155/2019/3471215.
- [31] Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (3): e93460. DOI: 10.1371/journal.pone.0093460.
- [32] Aregger F, Uehlinger DE, Witowski J, et al. Identification of IGFBP-7 by urinary proteomics as a novel prognostic marker in early acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2014, 85 (4): 909–919. DOI: 10.1038/ki.2013.363.
- [33] Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (11): 1551–1561. DOI: 10.1007/s00134-016-4670-3.
- [34] Dewitte A, Joannès-Boyau O, Sidobre C, et al. Kinetic eGFR and novel AKI biomarkers to predict renal recovery [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10 (11): 1900–1910. DOI: 10.2215/CJN.12651214.
- [35] Klein SJ, Brandtner AK, Lehner GF, et al. Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (3): 323–336. DOI: 10.1007/s00134-018-5126-8.
- [36] 唐凯宏, 金英玉. 尿金属蛋白酶组织抑制剂-2 · 胰岛素样生长因子结合蛋白-7对脓毒症急性肾损伤和肾替代治疗的早期预测价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42 (4): 476–480. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.04.021.
- [37] Nussbag C, Rupp C, Schmitt F, et al. Cell cycle biomarkers and soluble urokinase-type plasminogen activator receptor for the prediction of sepsis-induced acute kidney injury requiring renal replacement therapy: a prospective, exploratory study [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47 (12): e999–e1007. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004042.