

## 肝硬化早期肾损伤检测指标的研究进展

董程莹, 杨婧\*, 王莎, 刘清清, 胡绍山

昆明医科大学第二附属医院 云南昆明

**【摘要】**肝硬化病程中会伴随着不同程度的肾损伤, 肾损伤不断加重则可能进展为急性肾损伤甚至肝肾综合征, 患者预后极差, 病死率极高。因此对肝硬化患者肾损伤情况进行早期监测具有十分重要的意义。目前临床上常用的肾功能检测指标对肾损伤的早期诊断价值较低, 我们需要更敏感的指标判断肝硬化患者是否存在肾损伤以及反映肾损伤程度。本文就目前国内外认可度较高的肾损伤早期检测指标的研究进展进行综述。

**【关键词】**综述; 肝硬化; 肾损伤; 诊断; 预测

**【收稿日期】**2025 年 3 月 18 日

**【出刊日期】**2025 年 4 月 27 日

**【DOI】**10.12208/j.ijcr.20250177

### Research progress on detection indicators of early renal injury in liver cirrhosis

Chengxuan Dong, Jing Yang\*, Sha Wang, Qingqing Liu, Shaoshan Hu

The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan

**【Abstract】** The course of cirrhosis is accompanied by varying degrees of kidney injury, which may progress to acute kidney injury or even hepatorenal syndrome if the kidney injury worsens. The prognosis of patients is very poor, and the fatality rate is very high. Therefore, early monitoring of kidney damage in patients with cirrhosis is of great significance. At present, the commonly used renal function detection indicators are of low value in the early diagnosis of kidney injury. We need more sensitive indicators to determine whether patients with cirrhosis have kidney injury and reflect the degree of kidney injury. We need more sensitive indicators to determine whether patients with cirrhosis have kidney injury and the degree of kidney injury. This article reviews the research progress of early detection indexes of kidney injury which are well recognized at home and abroad.

**【Keywords】** Summary; Liver cirrhosis; Kidney injury; Diagnosis; Forecast

大量研究表明, 肝硬化患者可出现不同程度的肾损伤, 主要系肝硬化病程中腹水形成导致体循环容量相对不足, 肾脏血管相对收缩引发肾组织缺血以及肾小球滤过率下降或近端小管内皮细胞损伤引起。据估计, 约有 20%至 50%的肝硬化患者并发肾脏损伤, 肝脏疾病的严重程度越高, 其患病率越高<sup>[1]</sup>。急性肾损伤 (AKI) 是肝硬化患者的最常见的肾脏并发症, 在住院肝硬化患者中发生率为 20%~80%<sup>[2]</sup>。肝肾综合征 (HRS) 是 AKI 的特殊类型, 一旦发生, 治疗难度极大, 病死率极高<sup>[3]</sup>。

肾损伤的早期往往呈功能性, 如果及时发现早期肾损伤的发生, 了解相关危险因素, 可通过相应治疗避免进一步损伤甚至逆转损伤, 防治 AKI 的发生, 改善

患者的预后, 反之则可能发展为严重肾脏并发症而危及生命。目前临床上诊断肾功能障碍的常用检测指标为估算肾小球滤过率 (eGFR)、血清肌酐 (Scr) 及尿素氮 (BUN), 但这些常规检测指标对早期肾损伤的诊断价值低, 难以及时对肝硬化并发早期肾损伤进行预测和诊断。近年来研究表明, 新的肾损伤检测指标例如血清胱抑素 C 等不仅能在肌酐值变化及 eGFR 下降前发现早期肾损伤, 还可以在一定程度上分析肾损伤的性质。本文就近年来被讨论的各种肝硬化早期肾损伤检测指标进行综述。

#### 1 血清胱抑素 C (cystine C, Cys C)

Cys C 是一种由 122 个氨基酸组成的小分子非糖基碱性蛋白, 也称半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 能在体内稳

作者简介: 董程莹 (1998-) 女, 汉族, 云南省保山市, 专硕士研究生学历 (在读), 初级 (医师), 研究方向或从事工作: 消化内科肝硬化;  
\*通讯作者: 杨婧

定产生,外周血中的 CysC 只能由肾小球滤过并在近曲小管中被降解,不再返回血液<sup>[4]</sup>,所以血清 CysC 的浓度主要由肾小球滤过率(GFR)决定,当 GFR 下降 20%, CysC 就会升高<sup>[5]</sup>。与 SCr 不同,它不受种族、年龄、性别和肌肉质量的影响<sup>[6]</sup>,故 CysC 是反映早期 GFR 变化的理想的内源性标志物<sup>[7]</sup>。慢性肾脏病流行病学合作研究组(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI)在 2012 年提出了一个方程式:CKD-EPI SCr-cys C 来估算肾小球滤过率(GFR)<sup>[8]</sup>。对于长期处于氮平衡的肝硬化患者,该公式计算得出的 eGFR 较传统依赖 SCr 计算得出的 eGFR 准确性更高,对于早期识别肾损伤的发生更具优势。高攀和朱祖安<sup>[9]</sup>的研究表明,CysC 是失代偿肝硬化患者并发 HRS 的独立危险因素,较 Scr 和 BUN 而言,其对 HRS 的预测价值更高。对于肝硬化 AKI 患者,CysC 的变化与患者死亡率高度相关<sup>[10]</sup>,因此建议肝硬化患者常规进行 CysC 检测,及时发现肾功能的早期变化。

### 2 $\beta$ 2-微球蛋白( $\beta$ 2-microspheres, $\beta$ 2-MG)

$\beta$ 2-MG 蛋白是由淋巴细胞和有核细胞分泌的小分子球蛋白,可以被肾小球滤过和近曲小管上皮细胞重吸收。当肾小球滤过率下降时血中  $\beta$ 2-MG 蛋白升高,当肾小管受损时因重吸收减少而导致尿  $\beta$ 2-MG 蛋白升高<sup>[11]</sup>。尿  $\beta$ 2-MG 蛋白升高提示近曲小管的早期损伤,其水平还可反映肾损伤严重程度。大量研究已表明,肝硬化患者血和尿  $\beta$ 2-MG 蛋白较健康患者明显升高,且随着肝功能下降, $\beta$ 2-MG 逐步升高。李乐维等<sup>[12]</sup>在乙型肝炎肝硬化患者早期肾损伤的研究中,尿  $\beta$ 2-MG 检测乙型肝炎肝硬化并发早期肾损伤的灵敏度为 77.9%,是高效检测指标。叶亮等<sup>[13]</sup>的研究结果表明  $\beta$ 2-MG 是预测 HRS 的独立危险因素,诊断 HRS 的诊断效能高达 0.831,联合诊断的准确性更高。血、尿  $\beta$ 2-MG 易检测,诊断灵敏度高,临床上值得推广。

### 3 N-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase, NAG)

N-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)存在于近端小管上皮细胞的溶酶体中,属于一种酸性水解酶,血浆 NAG 因分子量大无法通过肾小球滤过膜,尿 NAG 是因近端小管细胞损伤后由溶酶体分泌产生的,因此尿 NAG 是良好的肾小管损伤标志物。有研究<sup>[14]</sup>表明,NAG 是反映肾小管间质损伤的敏感指标,检测灵敏度在多项指标中最高,为 90.2%,变化早于尿白蛋白,对早期肾小管损伤有极高的诊断效能。张静怡等<sup>[15]</sup>研究发现,联合检测尿  $\alpha$ 1-微球蛋白( $\alpha$ 1-MG)和 N-乙酰

- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶/尿肌酐(NAG/UCr)诊断早期肾功能损伤较 eGFR 更具优势,是慢性 HBV 感染相关肝病患者更有效的肾功能监测方法。Kim 等<sup>[16]</sup>在尿 NAG 评估和预测失代偿期肝硬化患者发生急性肾损伤价值的研究中表明,较高水平的血清胱抑素 C 和尿 NAG 水平可以对失代偿肝硬化患者是否发生 AKI 进行有效预测,且可用于区分 AKI 类型。在其他疾病如糖尿病肾病、甲亢和风湿性疾病等疾病中,尿 NAG 水平也会升高,因此,早期评估肝硬化是否并发肾损伤时需要排除以上因素,并联合其他早期肾损伤指标综合判断。

### 4 视黄醇结合蛋白(Retinol-Binding Protein, RBP)

RBP 是血液中维生素的转运蛋白,由肝脏产生并分泌至血浆中与视黄醇结合成复合体,在血液、脑脊液、尿液等体液中存在。当一部分复合体在靶器官释放完视黄醇后,未结合视黄醇的 RBP 通过肾小球全部滤过,在近端小管被吸收和分解,然后排泄到尿液中。在肾小管损伤的情况下,RBP 的排泄量增加,测定尿 RBP 能早期发现肾小管损伤以及判断近曲小管的损伤程度。在一项尿 RBP 与肝硬化腹水相关性研究<sup>[17]</sup>中,研究者得出结论:尿 RBP 是肝硬化伴腹水患者并发早期肾损伤的敏感指标,其随腹水量的增加而升高,对判断肝硬化预后具有一定价值。也有研究表明,乙型肝炎肝硬化患者尿 RBP 水平与患者病情呈正相关,且尿 RBP 可作为诊断和预测失代偿期肝硬化患者病情并发 AKI 的敏感指标<sup>[18]</sup>。

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

NGAL 是一种脂质运载蛋白,主要来源于中性粒细胞分泌,较少的一部分来源于肝脏、脾脏和肾脏等分泌。血液 NGAL<sup>[19]</sup>主要由远端小管分泌,在近端小管被重吸收,故正常人尿液中只能检测到极少量的 NGAL。目前认为 NGAL 是敏感的肾小管损伤标志物。当肾脏结构发生病理性改变时,肾小管升支粗段大量分泌 NGAL 并释放到血液和尿液中<sup>[20]</sup>,因此血、尿中可检测到高水平的 NGAL,这些病理过程在肾损伤的早期即可出现。

肝硬化并发 AKI 机制主要为急性肾小管坏死和肾前性损伤。目前研究表明 NGAL 与 AKI 的发生有密切相关性,不仅可以用于 AKI 的诊断,还可以预测其预后。一项动物研究发现:在组织学证实存在急性肾小管损伤的实验犬中,使用不同检测方法,只有血、尿 NGAL 均显著升高,比其他生物学指标更敏感、准确

[21]。但也有研究[22]提出,若患者存在尿路感染、血尿及败血症,尿 NGAL 对于 AKI 的诊断准确性会降低,不一定能证实反映肾脏损害程度,建议联合多项检测指标进行诊断。

#### 6 肾损伤因子-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1)

KIM-1 是一种跨膜管状蛋白,正常肾脏中几乎无表达,但在肾缺血及毒性损伤发生早期,在肾脏近曲小管上皮细胞中高度表达并随尿液排出[7]。KIM-1 能灵敏地反映肾脏损害和恢复的过程,可作为急性肾小管损伤的标志物。一项多中心研究[23]表示,存在急性肾小管损伤的患者尿、血浆和肾中 KIM-1 水平均升高,尿 KIM-1 (uKIM-1) 水平与肾脏 KIM-1 (tKIM-1) 的表达呈正相关,反映了肾组织损伤的严重程度。同时肾小管损伤的预后与尿 KIM-1 浓度相关,尿 KIM-1 水平较高的患者肾功能不完全恢复的可能性增加。张谊雯[24]等的研究报告指出 3~9 小时血液 KIM-1 水平对外科手术后患者发生 AKI 的诊断均具有较高的敏感度和特异度,远远超过 Scr 的诊断价值。Yap 等[25]评估多种血清和尿液生物标志物对于 HRS 的预测价值的研究中发现,基线尿 NGAL 和尿 KIM-1 与 HRS 的发展具有显著相关性,尿液 NGAL 和 KIM-1 可作为预测晚期肝硬化患者 HRS 的生物标志物。但目前 KIM-1 的检测方法复杂,尚无统一标准还未标准化,其对于肝硬化早期肾损伤的预测价值暂缺少临床数据的支持,有待进一步研究。

#### 7 其他新型生物标记物

(1) 白介素-18 (IL-18): IL-18 是一种炎性细胞因子,肾脏损害发生时,近端小管会分泌 IL-18 随尿液排出。徐伟伟等[26]的研究发现,脓毒症合并 AKI 的患者的 IL-18 水平显著升高,其浓度与 AKI 分期呈正相关,IL-18 可作为脓毒症相关急性肾损伤 (SA-AKI) 的潜在诊断生物标志物;Sirota 等关于肝移植术后发生 AKI 患者的研究[27]中发现,肝移植后 24 小时内 AKI 患者尿液 IL-18、NGAL 均升高,因此可以认为血、尿 IL-18 水平对早期诊断 AKI 和判断预后有一定价值。但鉴于炎症因子的干扰因素较多,并且 IL-18 与肝硬化相关性肾损伤的研究甚少,IL-18 是否能用于肝硬化肾损伤的评估有待进一步证实。(2) 肝型脂肪酸结合蛋白 (liver-type fatty acid binding protein, L-FABP): 肝型脂肪酸结合蛋白[28]是一种内源性抗氧化蛋白,主要在肝脏和肾脏表达,尿 L-FABP 由近端肾小管上皮细胞产生,当肾小管损伤时尿 L-FABP 升高。Holzscheiter 等在 NGAL、L-FABP 和 KIM-1 与肾功能障碍标志物相比较的研究[22]中的得出结论:全身炎症不影响尿 L-

FABP 的表达,存在尿路感染及血尿的情况下,尿 L-FABP 对于肾小管损伤的诊断性能更高,临床意义更大。同时尿 L-FABP 被认为可以反映肾小管受损程度,用于监测肾功能是否恶化[29]。因此可推荐尿 L-FABP 作为判定肝硬化合并肾损伤的生物标志物。(3) 组织金属蛋白酶抑制剂-2 (Tissue inhibitor of metalloproteinases-2, TIMP-2)、胰岛素样生长因子结合蛋白-7 (Insulin-like growth factor binding protein-7, IGFBP-7): TIMP-2 是一种基质金属蛋白酶抑制因子,与人体细胞的增殖、分化、凋亡相关。IGFBP-7 是胰岛素样生长因子结合蛋白家族的一员,参与人体血管生成和细胞周期停滞过程。2013 年,有研究[30]指出肾损伤时肾小管细胞表达 TIMP-2、IGFBP-7 增多,通过阻碍细胞进入细胞周期而减少 DNA 损伤;同时研究最先报道了尿 IGFBP-7·TIMP-2 能够在 12h 内较准确地预测 ICU 患者 AKI 2~3 期的发生,预测的准确度甚至高于当时已知的 AKI 标志物,如尿 NGAL、KIM-1、白介素-18 等。之后有大量的研究证实了尿 IGFBP-7·TIMP-2 对各种危重症患者发生 AKI 的早期预测价值。近年,李明等[31]研究发现尿 IGFBP-7·TIMP-2 对 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者的 AKI 具有较强的预测作用,而其对于肝硬化代偿阶段患者并发肾损伤的影响有待进一步研究。

#### 8 小结

各类肝病发展至肝硬化阶段,肾损伤的机率明显升高,不及时干预和治疗,极有可能发生 AKI 和 HRS,严重影响疾病预后,因此找到一个理想指标用于肝硬化患者肾损伤的早期监测非常重要。目前国内外对于诊断肝硬化早期肾损伤的大部分研究为上述多种指标联合检测的单中心研究,尚缺乏大样本、多中心队列研究加以验证,如何定义肝硬化早期肾损伤,如何建立诊断、预测模型或评分系统来早期预测肝硬化并发肾损伤是目前我们需要攻克的难题,一旦有所突破,势必为肝硬化肾损伤患者的监测和预后提供有力指导。

#### 参考文献

- [1] Lum EL, Homkrais P, Bunnapradist S. Evaluation of Renal Disease in Patients With Cirrhosis[J]. J Clin Gastroenterol. 2020,54(4):314-21.
- [2] Nadim M K, Garcia-Tsao G. Acute kidney injury in patients with cirrhosis[J]. New England Journal of Medicine, 2023, 388(8): 733-745.

- [3] 欧进军, 韩焕钦, 郑伟强. 肝硬化并发急性肾损伤早期诊断生物标志物研究进展[J]. 肝脏, 2018, 23(3): 260-262.
- [4] 刘清清, 杨婧, 胡绍山, 等. 肝硬化肾损伤的发病机制与诊治进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(06): 1461-1467.
- [5] Cai, T, Karlaftis, V, Hearps, S, et al. Reference intervals for serum cystatin C in neonates and children 30 days to 18 years old. *PEDIATR NEPHROL.* 2020; 35 (10): 1959-1966.
- [6] Murty, MS, Sharma, UK, Pandey, VB, et al. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *INDIAN J NEPHROL.* 2013; 23 (3): 180-3.
- [7] 路丽芳, 冯国和. 肝硬化并发肾损伤早期检测指标的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(09): 1797-1800.
- [8] Mindikoglu A L, Dowling T C, Weir M R, et al. Performance of chronic kidney disease epidemiology collaboration creatinine - cystatin C equation for estimating kidney function in cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1532-1542.
- [9] 高攀, 朱祖安. 胱抑素 C 对失代偿期肝硬化患者并发肝肾综合征的预测价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(01): 101-104.
- [10] Belcher, JM, Sanyal, AJ, Garcia-Tsao, G, et al. Early trends in cystatin C and outcomes in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *INT J NEPHROL.* 2014; 2014 708585.
- [11] Rajakumar, A, Appuswamy, E, Kaliamoorthy, I, et al. Renal Dysfunction in Cirrhosis: Critical Care Management. *INDIAN J CRIT CARE M.* 2021; 25 (2): 207-214.
- [12] 李乐维, 齐莹莹, 胡亚会. 尿  $\beta$ -2-MG、NAG 及 RBP 联合检验在临床判定乙肝肝硬化患者发生早期肾损伤中应用价值分析[J]. 罕见疾病杂志, 2024, 31(09): 80-82.
- [13] 叶亮, 李运泽, 蒙毅军, 等. 微量白蛋白联合胱抑素 C、 $\alpha$ 1 微球蛋白、 $\beta$ 2 微球蛋白检测在早期肝肾综合征的诊断价值[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(12): 894-899.
- [14] 张会芬, 杨宏秀, 刘丽, 等. 血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、胱抑素 C 及尿白蛋白肌酐比值、N-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶检测在早期糖尿病肾脏疾病中的应用价值[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(04): 309-315.
- [15] 张静怡, 唐映梅, 杨娴, 等. 尿  $\alpha$ 1-微球蛋白及 N-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶/尿肌酐在慢性 HBV 感染相关肝病患者早期肾损伤中的检测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(02): 322-327.
- [16] Kim, TH, Lee, HA, Seo, YS, et al. Assessment and prediction of acute kidney injury in patients with decompensated cirrhosis with serum cystatin C and urine N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase. *J GASTROEN HEPATOL.* 2018; 34(1): 234-240.
- [17] Xia, Y, Li, J, Li, S, et al. Clinical value of urinary retinol-binding protein in ascites due to cirrhosis. *EXP THER MED.* 2017; 14 (5): 5228-5234.
- [18] 王晶晶, 李春涛, 周卫真. 失代偿期乙型肝炎肝硬化患者尿液视黄醇结合蛋白水平及其临床意义探讨[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(01): 74-77.
- [19] Paragas, N, Qiu, A, Hollmen, M, et al. NGAL-Siderocalin in kidney disease. *BIOCHIM BIOPHYS ACTA.* 2012; 1823 (9): 1451-8.
- [20] 张佳思. 血 NGAL、胱抑素-C 和尿酸在糖尿病肾脏疾病早期诊断中的价值[D]. 大连医科大学, 2021.
- [21] Davis, J, Rossi, G, Miller, DW, et al. Ability of different assay platforms to measure renal biomarker concentrations during ischaemia-reperfusion acute kidney injury in dogs. *RES VET SCI.* 2020; 135 547-554.
- [22] Holzscheiter, L, Beck, C, Rutz, S, et al. NGAL, L-FABP, and KIM-1 in comparison to established markers of renal dysfunction. *CLIN CHEM LAB MED.* 2014; 52 (4): 537-46.
- [23] Cai, J, Jiao, X, Luo, W, et al. Kidney injury molecule-1 expression predicts structural damage and outcome in histological acute tubular injury. *RENAL FAILURE.* 2019; 41 (1): 80-87.
- [24] 张谊雯, 刘剑华. 血液中肾损伤分子-1(KIM-1)和血清肌酐(Scr)对 AKI 的生物标志物作用[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(03): 1289-1294.
- [25] Yap, DY, Seto, WK, Fung, J, et al. Serum and urinary biomarkers that predict hepatorenal syndrome in patients with advanced cirrhosis. *DIGEST LIVER DIS.* 2016; 49 (2): 202-206.
- [26] 徐伟伟, 田鹏辉, 刘芳芳. 白介素-18 在脓毒症急性肾损伤患者血清中的表达水平及临床意义[J]. 河南医学研究, 2020, 29(33): 6296-6298.
- [27] Sirota, JC, Walcher, A, Faubel, S, et al. Urine IL-18, NGAL, IL-8 and serum IL-8 are biomarkers of acute kidney injury following liver transplantation. *BMC Nephrol.* 2013; 14 BMC

Nephrol.

- [28] 曹丽娜,万远太.肝肾综合征早期生物学标志物的研究进展[J].医学综述,2020,26(12):2435-2439+2445.
- [29] Kamijo-Ikemori, A, Sugaya, T, Ichikawa, D, et al. Urinary liver type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy. CLIN CHIM ACTA. 2013; 424 104-8.
- [30] Kashani, K, Al-Khafaji, A, Ardiles, T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute

kidney injury. CRIT CARE. 2013; 17 (1): R25.

- [31] 李明,陈入溧,吴振平等.尿液中 IGFBP7 和 TIMP-2 联合检测对 HBV 相关慢加急性肝衰竭致急性肾损伤的预测价值[J].临床肝胆病杂志,2019,35(07):1560-1564.

**版权声明:** ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**