

- [J]. *Exp Cell Res*, 2000, 259(2):336-350.
- [5] Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, et al. Association between telomere length in blood and mortality in People aged 60 years or older[J]. *Lancet*, 2003, 361(9355):393-395.
- [6] Honig LS, Kang MS, Schupf N, et al. Association of shorter leukocyte telomere repeat length with dementia and mortality[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(10):1332-1339.
- [7] Atzmon G, Cho M, Cawthon RM, et al. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Genetic variation in human telomerase is associated with telomere length in Ashkenazi centenarians[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(Suppl 1):1710-1717.
- [8] Bär C, Blasco MA. Telomeres and telomerase as therapeutic targets to prevent and treat age-related diseases[J]. *F1000 Research*, 2016, 5:F1000 Faculty Rev-89.
- [9] Kirwan M, Dokal I. Dyskeratosis congenita, stem cells and telomeres[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(4):371-379.
- [10] Kudlow BA, Kennedy BK, Monnat J. Werner and Hutchinson-Gilford progeria syndromes: mechanistic basis of human progeroid diseases[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(5):394-404.
- [11] Carulli L, Anzivino C. Telomere and telomerase in chronic liver disease and hepatocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(20):6287-6292.
- [12] Elvsashagen T, Vera E, Boen E, et al. The load of short telomeres is increased and associated with lifetime number of depressive episodes in bipolar II disorder[J]. *J Affect Disord*, 2011, 135(1/3):43-50.
- [13] Epel ES, Lin J, Wilhelm FH, et al. Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2006, 31(3):277-287.
- [14] Latorrepellicer A, Morenoloshuertos R, Lechugavieco AV, et al. Mitochondrial and nuclear DNA matching shapes metabolism and healthy ageing[J]. *Nature*, 2016, 535(7613):561.
- [15] Farazi PA, Glickman J, Horner J, et al. Cooperative interactions of p53 mutation, telomere dysfunction, and chronic liver damage in hepatocellular carcinoma progression[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(9):4766-4773.
- [16] Liu L, Blasco M, Trimarchi J, et al. An essential role for functional telomeres in mouse germ cells during fertilization and early development[J]. *Dev Biol*, 2002, 249(1):74-84.
- [17] Rai R, Chang S. Monitoring the DNA Damage Response at Dysfunctional Telomeres [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1343:175-180.
- [18] Mandal PK, Blanpain C, Rossi DJ. DNA damage response in adult stem cells: pathways and Consequences[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(3):198-202.
- [19] Balakumaran A, Mishra PJ, Pawelczyk EA, et al. Bone marrow skeletal stem/progenitor cell defects in dyskeratosis congenita and telomere biology disorders[J]. *Blood*, 2015, 125(5):793-802.
- [20] Sarin KY, Cheung P, Gilson D, et al. Conditional telomerase induction causes proliferation of hair follicle stem cells [J]. *Nature*, 2005, 436(753):1048-1052.
- [21] Maida Y, Yasukawa M, Furuuchi M, et al. An RNA-dependent RNA polymerase formed by TERT and the RM-RP RNA[J]. *Nature*, 2009, 461(7261):230-U104.
- [22] Chen ML, Logan TD, Hochberg ML, et al. Erythroid dysplasia, megaloblastic anemia, and impaired lymphopoiesis arising from mitochondrial dysfunction[J]. *Blood*, 2009, 114(19):4045-4053.
- [23] Liu J, Cao L, Chen JC, et al. Bmi1 regulates mitochondrial function and the DNA damage response pathway[J]. *Nature*, 2009, 459(7245):387-U100.
- [24] Passos JF, Saretzki G, Von Zglinicki T. DNA damage in telomeres and mitochondria during cellular senescence: is there a connection[J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(22):7505-7513.
- [25] Kolesar JE, Safdar A, Abadi A, et al. Defects in mitochondrial DNA replication and oxidative damage in muscle of mtDNA mutator mice[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 75(75):241-251.

(收稿日期:2016-09-16 修回日期:2016-11-17)

## 循环肿瘤细胞的检测及临床应用\*

李亚男<sup>1</sup>综述, 余秋波<sup>2△</sup>审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院中西医结合科, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学分子医学检测中心, 重庆 400016)

**关键词:** 循环肿瘤细胞; 检测方法; 临床应用

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.08.028

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2017)08-1084-04

恶性肿瘤目前已成为威胁全世界人民健康的主要疾病之一, 肿瘤的高病死率不得不引起我们的重视, 其中我国以肺癌、

胃癌、直肠癌、乳腺癌、前列腺癌等高发。虽然近年来在肿瘤的诊断、治疗上已有了很大的进步, 但是肿瘤的高复发、高转移率

\* 基金项目: 重庆市科委社会事业与民生保障科技创新专项(cstc2015shmszx120049)。

△ 通信作者, E-mail: yqb76712@gmail.com。

依旧是亟待解决的难题。目前对于肿瘤的疗效评估主要依靠影像学及血清学检查,因其特异性较低往往会引起对转移性肿瘤的漏诊,且对于晚期患者的转移灶需依靠肿瘤实体活检确诊,这不仅增加了手术的风险,更重要的是增加了患者的痛苦。随着国内外对肿瘤发生、发展及肿瘤转移机制的研究,从肿瘤患者的角度出发,为更大的减轻患者痛苦,循环肿瘤细胞(CTC)逐渐成为肿瘤研究学者新的研究靶点。现已有很多研究证明,外周血中的 CTC 在肿瘤的转移机制中起着不容忽视的作用<sup>[1]</sup>,随着其检测方法的优化,对肿瘤转移的早期发现、早期诊断及精准化治疗都有着重大的意义。

## 1 CTC 概述

早在一百多年前,澳大利亚医生 Ashwonh 等<sup>[2]</sup>就在研究中发现并描述了乳腺癌患者的外周血中存在着与原发肿瘤形态类似的 CTC,从此 CTC 进入了研究者的视野。随着国内外学者对 CTC 的逐渐了解,目前 CTC 被认为是实体肿瘤的原发灶或者转移灶由于自发或者诊疗操作等被动的脱落进入肿瘤患者的外周血循环中的肿瘤细胞。上皮组织来源的恶性肿瘤大部分都可以检测到 CTC 的存在,且 CTC 为上皮细胞表型的居多,而 Yu 等<sup>[3]</sup>在研究乳腺癌 CTC 的过程中发现肿瘤细胞在乳腺癌患者的外周血循环中经历了上皮-间质转化(EMT)。Liu 等<sup>[4]</sup>的研究发现,EMT 表型的存在使 CTC 表现出更强的运动和转移能力,所以其在肿瘤的转移过程中扮演着重要的角色。CTC 作为一种简单的血液检测,可以反复取材,实时检测,可早于影像学检测评估肿瘤的复发风险,为实现肿瘤患者的个体化治疗奠定了基础。

## 2 CTC 的富集与检测

随着 CTC 的作用逐渐被认可,因其在在外周血中的低浓度,每  $10^6 \sim 10^7$  个单核细胞中只有 1 个 CTC<sup>[5]</sup>,这需要检测者在短时间内采用高敏感性和特异性的血液标本处理方法,所以 CTC 的富集和检测技术又成为研究者新的攻克难点。

**2.1 CTC 的富集** CTC 的富集方法主要分为两类,一类是基于其物理性质如 CTC 密度、细胞大小等进行富集的方法,如密度梯度离心法、过滤法、膜滤过分离法等;二是根据其 CTC 特有的分子标记物进行富集,如 CTC 表达上皮标记 EpCAM、CK 等或间质标记如 Vimentin 等<sup>[6]</sup>,而白细胞表达 CD45,巨核细胞或血小板表达 CD61,富集方法有免疫磁性细胞富集法,CellSearch 法,CellCollector 法,MACS,EasySep 系统等。也可根据物理性质及分子特征进行富集的,如 CTC-Chip 系统。免疫磁珠细胞分选法是应用较普遍的 CTC 富集方法,其基于生物特异性免疫识别原理,提高了 CTC 的富集效率。免疫磁珠筛选法应用带有上皮细胞黏附分子等抗体的免疫磁珠,利用其磁性分离的原理,吸附外周血液中的 CTC,提高 CTC 的检测率。此方法是把免疫磁性分离技术和免疫细胞化学法结合起来,弥补了可能出现假阳性率以及免疫细胞化学法敏感性低的不足,提高了检测的准确性。随着新的检测技术的不断涌现,Yokobori 等<sup>[7]</sup>在研究中发现一种有望成为新的标记分子丝束蛋白 3,因其在结直肠癌 CTC 即便是经过 EMT 以后表达不下调,且不在外周血液中血细胞中表达,但是是否在乳腺癌、肺癌、前列腺癌等恶性肿瘤中具有普遍的适用性还有待进一步的研究。

**2.2 CTC 的检测** CTC 检测技术主要基于其表达的特定分子标记物进行计数或分型检测,如各种流式细胞术、免疫细胞化学、荧光原位杂交、逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)及其各种改进的技术。上述富集方法中基于 CTC 分子特征的某些富

集方法其本身也包含计数和分型检测,如 CellSearch 法。其中流式细胞术、免疫细胞化学及荧光原位杂交属于细胞计数法,PCR 及 RT-PCR 属于核酸检测法。流式细胞术是利用单克隆抗体将已和抗体进行特异性反应的肿瘤细胞进行染色,然后通过计算机技术及荧光化学等方法对染色细胞进行定量,但是其敏感度较弱限制了其在临床上的应用。所以为了弥补这一缺点,研究者应用流式细胞计量术与免疫磁珠技术结合监测癌细胞,能够明显提高流式细胞计量术监测 CTC 的灵敏度。免疫细胞化学是通过抗原抗体结合的原理,对 CTC 特异的蛋白或者基因进行检测,进而对肿瘤细胞定性、定量及定位的方法,因为其敏感性较低,临床使用率越来越低。荧光原位杂交技术利用探针作为标志物,虽然提高了检测的敏感性,但由于基因的异质性表达,所有的靶细胞不是分子探针都可以标记,因此对其在外周血样本中检测 CTC 的应用有了一定的阻碍;RT-PCR 技术是对特异性的肿瘤细胞的基因进行重排,有较高的灵敏性,因其不能进行定量测定,所以无法实现对 CTC 的实时检测。随着科技的不断进步和对肿瘤分子生物学技术的不断深入,唯一一个通过美国食品药品监督管理局(FDA)批准的兼有 CTC 富集和分析功能的 CellSearch 检测系统是目前国际上公认的比较可靠稳定的检测系统,可应用在转移性乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌的 CTC 检测中<sup>[8]</sup>。Cellsearch 系统检测是目前国际上较为先进的检测技术,其自动化程度较高,可同时处理多个标本;干扰因素小,将免疫荧光标记与免疫磁珠分选富集技术结合在一起,有较高的敏感性、可重复性及特异性<sup>[9]</sup>。Krebs 等<sup>[10]</sup>分别抽取经过 1 个疗程标准化疗方案治疗前后的 109 例患者的外周血,这些患者是初次诊断为Ⅲ期或Ⅳ期非小细胞肺癌(NSCLC),运用 CellSearch 系统检测分析可以看到,Ⅳ期 NSCLC 患者 7.5 mL 外周血中 CTC 数高于Ⅲ期的患者,说明 CTC 检测可有希望成为新的预后评估因素。随着新技术的不断出现,CTC 芯片技术 CTC-Chip 是一种比 CellSearch 系统更为先进的技术,此技术由 78 000 个 EpCAM 抗体包被的微柱阵列组成,当血液流过微柱阵列时,上皮来源的细胞几乎全被捕获,再通过细胞形态和免疫特征等检测鉴别,可用于几乎所有肿瘤的 CTC 检测<sup>[11]</sup>。

## 3 CTC 在肿瘤中的临床应用

**3.1 CTC 在肿瘤早期诊断的作用** 由于肿瘤起病的隐匿性、治疗的难度性以及预后的不可确定性,所以肿瘤的早期诊断就显得尤为重要。Heitzer 等<sup>[12]</sup>在研究中发现早期肿瘤患者的外周血循环中可以发现 CTC,甚至存在循环游离肿瘤 DNA(ctDNA)。ctDNA 是随着肿瘤细胞的凋亡、坏死后进入血液循环。目前已经证实非小细胞肺癌中,100%的Ⅱ~Ⅳ期的肿瘤患者能检测到 ctDNA,50%的Ⅰ期肿瘤患者可以检测到 ctDNA<sup>[13]</sup>。还有研究者发现在肺癌的各个阶段都可检测到 CTC 的存在,甚至在初次诊断为肺癌之前就可以检测到<sup>[14]</sup>,由此可以推测 CTC 可能形成于肿瘤的早期。这不仅在肿瘤的早期诊断有重大的临床意义,而且对于肿瘤复发的早起预见更是起着重要的作用。

**3.2 CTC 在肿瘤治疗中的作用** 肿瘤的治疗方式以手术治疗、化疗、放疗为主,放、化疗不仅杀死肿瘤细胞,也能对周围的正常细胞起到损伤作用,引起一系列的不良反应,例如恶心、呕吐、脱发及骨髓抑制等。因为个体差异,每个人对放化疗的敏感度不一,疗效也就不同,这就需要有一个生物学标记可以反馈治疗的效果。CTC 因其小创伤、可重复性,在肿瘤治疗过程中主要起到对治疗方案的实时检测,将在患者的外周血循环中检

测的 CTC 进行分析,被称为“液态活检”。Smerage 等<sup>[15]</sup> 在一项转移性乳腺癌患者的研究中,对化疗开始到疾病进展 CTC 没有升高、化疗后 21 d CTC 减少的、化疗后 21 d CTC 增高的肿瘤患者全程检测,3 组患者的总体生存期的中位数差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),这为实时检测患者对化疗药物疗效提供了关键的节点,可以适时干预对药物不敏感患者的治疗方案。CTC 在肿瘤的治疗中的作用还体现在可以检测肿瘤的复发及转移。前瞻性的研究已经证实了在直肠癌患者中,肿瘤的复发与 CTC 数目的改变有着重要的联系<sup>[16]</sup>。

**3.3 CTC 在肿瘤预后中的作用** 肿瘤的远处转移是目前治疗肿瘤的一大难题,对于晚期肿瘤患者是否转移仍然较多的依靠病理组织切片或者活检,这不仅增加了患者的身心负担,也对医生是一种考验。随着 CTC 研究的深入,CTC 在肿瘤预后的作用日益显著。目前已经有研究证实 CTC 在各种类型的肿瘤患者的预后中有着重要的作用,尤其是在乳腺癌患者中<sup>[17]</sup>。Su 等<sup>[18]</sup> 选取 57 例未经过手术治疗的同步放化疗的晚期食管癌患者及 20 例健康献血者,运用阴性富集计数和流式细胞计数测定 CTC 的数目与肿瘤患者的整体存活率之间的关系,结果显示食管癌患者的 CTC 数目明显高于健康献血者,放化疗后的肿瘤患者 CTC 数目明显低于放化疗前的肿瘤患者的 CTC 数目,这对于肿瘤患者预后的评估非常重要,可作为整体生存率及无进展生存期的独立危险因素。目前已有学者发现 CTC 检测结果受手术干预的影响,在术后可出现 CTC 上升的现象,虽然目前还不清楚是不是偶然事件,但这一结论目前已经在体内实验中得到了初步证实,即术中对接触性操作可引起血中 CTC 数量的一过性升高,并与患者不良预后相关<sup>[19]</sup>。Martin 等<sup>[20]</sup> 也对这个问题进行了阐述,结论是目前没有任何证据可以证明 CTC 的增多与肿瘤治疗的方式有直接联系,但是治疗后的 CTC 数目增高确实与肿瘤的远处转移及不良预后有关系。

#### 4 展 望

CTC 参与了肿瘤转移过程,实时监控及对预后的评估等<sup>[21]</sup>。CTC 的应用得到了很多机构的认可,但是在这个应用的过程,也有新的挑战出现。比如 CTC 在临床研究中被判为阳性的标准不一致,即诊断 CTC 的阈值(cut-off 值)。Hepp 等<sup>[22]</sup> 在研究 CTC 在早期乳腺癌患者放化疗前后的对比中,设定在全血中 CTC 数目大于 1 个/15 mL 即为阳性。Vogelzang 等<sup>[23]</sup> 在研究 CTC 在化疗的前列腺癌患者中把 CTC 的数目设定在 5 个/7.5 mL。研究者之间没有一致的研究方法,所以在临床诊断中尚且不能形成统一的诊断标准,可能在不同的肿瘤中有 CTC 有不同的阈值;在良性结肠病中也可出现上皮细胞,这可能带来假阳性;基于 8  $\mu\text{m}$  滤膜的过滤法可能使直径大于 8  $\mu\text{m}$  的 CTC 漏检;利用一种分子标记物如 EpCAM 不能覆盖所有肿瘤,需要多个分子标记物进行联合检测才能更准确地进行计数分型。然而随着对 CTC 研究的深入,ctDNA 也日渐兴起。近几年兴起的分子靶向治疗主要从基因层面,缓解肿瘤患者对化疗药物的耐药情况,因不良反应小,已广泛应用于临床,例如 HER-2、EGFR 等的检测<sup>[24]</sup>。所以基因层面的 ctDNA 可以作为 CTC 的补充<sup>[25]</sup>,也作为一个新的生物学指标广泛应用,对患者实施个体化精准治疗奠定了重要的基础。CTC 或者 ctDNA 目前都处于发展的阶段,作为新兴的生物学标记经过科研工作者的不断完善为威胁全世界人民健康的肿瘤的治疗开辟另一个奇迹。

#### 参考文献

- [1] Castle J, Shaker H, Morris K, et al. The significance of circulating tumour cells in breast cancer: a review [J]. Breast, 2014, 23(5): 552-560.
- [2] Ashwonh TR. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death [J]. Aust Med J, 1869, 14: 146.
- [3] Yu M, Bardia A, Wittner BS, et al. Circulating breast tumor cells exhibit dynamic changes in epithelial and mesenchymal composition [J]. Science, 2013, 339(6119): 580-584.
- [4] Liu HY, Zhang XF, Li J, et al. The biological and clinical importance of epithelial-mesenchymal transition in circulating tumor cells [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2015, 141(2): 189-201.
- [5] Young R, Pailler E, Billiot F, et al. Circulating tumor cells in lung cancer [J]. Acta Cytol, 2012, 56(6): 655-660.
- [6] Kurtz JE, Dufour P. Adecatumumab: an anti-EpCAM monoclonal antibody, from the bench to the bedside [J]. Expert Opin Biol Ther, 2010, 10(6): 951-958.
- [7] Yokobori T, Iinuma H, Shimamura T, et al. Platin3 is a novel marker for circulating tumor cells undergoing the epithelial-mesenchymal transition and is associated with colorectal cancer prognosis [J]. Cancer Res, 2013, 73(7): 2059-2069.
- [8] Allard WJ, Matera J, Miller MC, et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(20): 6897.
- [9] Ozkumur E, Shah AM, Ciciliano JC, et al. Inertial Focusing for Tumor Antigen-Dependent and -Independent Sorting of Rare Circulating Tumor Cells [J]. Sci Transl Med, 2013, 5(179): 179ra47.
- [10] Krebs MG, Sloane R, Priest L, et al. Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(12): 1556-1563.
- [11] Nagrath S, Sequist LV, Maheswaran S, et al. Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology [J]. Nature, 2007, 450(7173): 1235-1239.
- [12] Heitzer E, Auer M, Ulz P, et al. Circulating tumor cells and DNA as liquid biopsies [J]. Genome Med, 2013, 5(8): 73.
- [13] Newman AM, Bratman SV, To J, et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage [J]. Nat Med, 2014, 20(5): 552-558.
- [14] Tanaka F, Yoneda K, Kondo N, et al. Circulating tumor cell as a diagnostic marker in primary lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(22): 6980-6986.
- [15] Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500 [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(31): 3483-3489.

- [16] Denève E, Riethdorf S, Ramos J, et al. Capture of viable circulating tumor cells in the liver of colorectal cancer patients[J]. Clin Chem, 2013, 59(9):1384-1392.
- [17] Zhang L, Riethdorf S, Wu G, et al. Meta-analysis of the prognostic value of circulating tumor cells in breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(20):5701-5710.
- [18] Su PJ, Wu MH, Wang HM, et al. Circulating Tumour Cells as an Independent Prognostic Factor in Patients with Advanced Oesophageal Squamous Cell Carcinoma Undergoing Chemoradiotherapy [J]. Sci Rep, 2016, 6: 31423.
- [19] Sastre J, Maestro ML, Puente J, et al. Circulating tumor cells in colorectal cancer: correlation with clinical and pathological variables[J]. Ann Oncol, 2008, 19(5):935-938.
- [20] Martin OA, Anderson RL, Narayan K, et al. Does the mobilization of circulating tumour cells during cancer therapy cause metastasis[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 14(1): 32-44.
- [21] Alix-Panabieres C, Pantel K. The circulating tumor cells: liquid biopsy of cancer[J]. Clin Lab Diagn, 2014, (4):60-64.
- [22] Hepp P, Andergassen U, Jäger B, et al. Association of CA27.29 and Circulating Tumor Cells Before and at Different Times After Adjuvant Chemotherapy in Patients with Early-stage Breast Cancer-The SUCCESS Trial[J]. Anticancer Res, 2016, 36(9):4771-4776.
- [23] Vogelzang NJ, Fizazi K, Burke JM, et al. Circulating Tumor Cells in a Phase 3 Study of Docetaxel and Prednisone with or without Lenalidomide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer[J]. Eur Urol, 2016, 71(2):168-171.
- [24] Alix-Panabieres C, Pantel K. Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biopsy[J]. Cancer Discov, 2016, 6(5):479-491.
- [25] Wang H, Stoecklein NH, Lin PP, et al. Circulating and disseminated tumor cells: diagnostic tools and therapeutic targets in motion[J]. Oncotarget, 2017, 8(1):1884-1912.

(收稿日期:2016-09-17 修回日期:2016-11-18)

• 综 述 •

## 急性肾损伤生物标志物的研究进展

宋 琼<sup>1</sup>, 李 侃<sup>2</sup>, 吴 蓉<sup>2</sup>, 苏筠霞<sup>2</sup>综述, 李建华<sup>2△</sup>审校

(1. 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院肾病科, 兰州 730000)

关键词: 急性肾损伤; 生物标志物; 早期诊断与预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.08.029

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)08-1087-03

急性肾损伤(AKI)指在多种病因引起的肾功能快速下降而出现的临床综合征,包括尚无肾衰竭和已有肾衰竭的不同损伤阶段,其诊断标准为:肾功能在48 h内突然降低,至少2次血清肌酐(Scr)升高的绝对值 $\geq 0.3$  mg/dL ( $26.5 \mu\text{mol/L}$ );或Scr较前一次升高50%;或持续6 h以上尿量 $< 0.5$  mL/(kg·h)。近年来AKI的发病率逐年升高<sup>[1]</sup>,约5%的住院患者可发生AKI,在重症监护室其发生率高达30%,是危重症患者常见并发症,是导致病死率升高、住院周期延长和医疗费用增加的重要原因<sup>[2]</sup>。AKI的病死率已高于乳腺癌、前列腺癌、心力衰竭<sup>[3]</sup>。因此,早期诊断、早期治疗可逆转AKI,对于降低病死率具有积极意义<sup>[4]</sup>。近年来国内外学者对于AKI早期诊断的生物标志物的研究取得了一些重要进展。

### 1 AKI的常用实验室检查

**1.1 肌酐** 肌酐(Cr)因其具有化学性质稳定,检测方法方便经济的优点在临床实践中广泛应用于检测肾功能损害<sup>[5]</sup>。但是,Scr作为肾功能的参考指标具有一定的局限性。因为肾脏具有很强的储备能力和代偿能力,肾脏损害早期或轻度损害时,血中肌酐浓度多正常,Scr的升高常表示肾功能受损较严重,既往研究表明只有当肾小球滤过率(GFR)下降至健康人的1/3时,Scr才明显升高;此外,肌肉损伤、心功能不全、肌炎、肝功能障碍及肌肉萎缩等均不同程度的影响Scr水平<sup>[6-7]</sup>。因

此,Scr测定并非反应肾损伤的敏感指标。

**1.2 GFR** GFR是公认的能够反映肾脏整体功能的最佳指标。但GFR不能直接测定,主要通过测定某物质清除率的方法间接反映。目前,临床上常应用依据患者Scr浓度开发的Cockcroft-Gault公式来估算成人GFR<sup>[8]</sup>。从本质上来看,此公式是肌酐清除率(Ccr)的估算公式,通过Ccr间接反映GFR的水平。公式的准确性不可避免的受到Ccr的限制,系统的高估了GFR。尽管如此,与单纯测定Scr相比,该公式仍可显著改善临床肾功能的评价。

**1.3 钠排泄分数(FENa)** FENa能精确地区分肾前性与肾性因素导致的AKI<sup>[9]</sup>。当FENa(%) $< 1$ 时,提示肾前性氮质血症,而FENa(%) $> 2$ 时提示急性肾小管坏死(ATN)<sup>[10]</sup>。FENa能比较准确的反映肾小管功能,在鉴别肾前性氮质血症与ATN上有较高价值。但是需要指出的是,因利尿剂可导致药源性尿钠增多,故FENa的测定受到利尿剂类药物的干扰。此外,对于早期慢性肾脏病(CKD)基础上的AKI,检测FENa意义不大。

**1.4 尿液检查** 尿液是血液经过肾小球滤过、肾小管和集合管重吸收和排泄而产生的终末代谢产物,其组成和性质与肾脏关系密切。因此尿液检查在肾脏疾病诊疗中有重要价值。97%的AKI患者尿常规检查异常。尿渗透压与尿比重用以检

△ 通信作者, E-mail: ldylijianhua@163.com。