

· 综 述 ·

心脏手术相关急性肾损伤早期生物学标志物研究进展

吴彬彬, 杨毅
浙江大学医学院附属第一医院肾脏病中心, 浙江 杭州 310003

[摘要] 心脏手术相关急性肾损伤(CSA-AKI)是成人心脏外科术后常见的严重并发症,目前缺乏特异性检查方式,依赖血清肌酐及尿量变化的诊断存在滞后性。近年来早期诊断 CSA-AKI 的生物学标志物成为研究焦点。临床研究表明,中性粒细胞凝胶酶相关脂质运载蛋白及细胞周期抑制剂诊断价值高;肝脏脂肪酸结合蛋白可用于辅助诊断 CSA-AKI;微小核糖核酸有助于评估患者不良预后;生物学标志物的联合应用对 CSA-AKI 的发生有提示意义。CSA-AKI 新型生物学标志物为临床早期诊断和及时干预提供可能,有望成为 CSA-AKI 诊疗新的突破口。



[关键词] 心脏外科手术/副作用;急性肾损伤/病因学;生物标记/血液;生物标记/分析;综述
[中图分类号] R654.2 **[文献标志码]** A

Biomarkers of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a narrative review

WU Binbin, YANG Yi (*Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China*)
Corresponding author: YANG Yi, E-mail: yangyixk@zju.edu.cn, https://orcid.org/0000-0002-6285-0807

[Abstract] Cardiac surgery-related acute kidney injury (CSA-AKI) is a common and serious complication after cardiac surgery in adults. Currently, there is no specific examination method, and the diagnosis relying on serum creatinine and urine volume changes is of hysteresis. Biomarkers with the potential to predict CSA-AKI have become the focus in recent years. Clinical studies have shown that neutrophil gelatinase related lipid transporters and cell cycle inhibitors are of high diagnostic value; liver fatty acid binding protein can be used to assist in the diagnosis of CSA-AKI; microRNAs help to

收稿日期:2018-07-03 接受日期:2019-03-27
基金项目:国家自然科学基金(81670621);浙江省自然科学基金(LY16H050001);浙江省医药卫生科技计划(2019313917)
第一作者:吴彬彬(1993—),女,硕士研究生,主要从事急性肾损伤研究;E-mail: 21718058@zju.edu.cn; https://orcid.org/0000-0002-8730-1302
通信作者:杨毅(1978—),男,博士,副主任医师,硕士生导师,主要从事急性肾损伤线粒体基因损伤修复研究;E-mail: yangyixk@zju.edu.cn; https://orcid.org/0000-0002-6285-0807

assess the poor prognosis of patients; the combined application of biomarkers may be used to predict the occurrence of CSA-AKI. CSA-AKI biomarkers provide the possibility for early clinical diagnosis and timely intervention, and are expected to become a new breakthrough in the diagnosis and treatment of CSA-AKI.

[Key words] Cardiac surgical procedures/adverse effects; Acute kidney injury/etiology; Biomarkers/blood; Biomarkers/analysis; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2019,48(2):224-229.]

心脏手术相关急性肾损伤(cardiac surgery-associated acute kidney injury, CSA-AKI)为心脏缺血引起的肾前性损伤,肾毒性物质引起的肾性损伤和肾小管堵塞继发的肾后性损伤共同作用的结果,是心脏外科术后常见的严重并发症之一。CSA-AKI与术后心功能衰竭、感染等并发症相关,是延长患者住院时间、增加治疗费用、降低患者长期存活率的常见原因^[1]。全球每年约有200万例患者因瓣膜病、先天性心脏病等接受心脏外科手术,CSA-AKI的总发生率为22.3%,其中约2.3%的患者需行肾脏替代治疗,患者近、远期病死率随肾脏损伤严重程度增加而升高^[2-3]。研究表明,即使患者术后血清肌酐值未达到AKI的诊断标准,较高的肌酐水平也会对肾脏组织产生持久损害,使患者进展为慢性肾脏病或终末期肾脏病的风险增加^[4]。目前尚无可靠的干预措施可逆转CSA-AKI进程,因此早期诊断是早期干预、阻止病情恶化、提高临床疗效的前提和关键^[5]。AKI诊断标准有2002年急性透析质量指导组提出的RIFLE(risk, injury, failure, loss of kidney function and end-stage renal failure)分层诊断标准^[6]、2005年AKI网络工作组制订的AKI共识(AKIN)^[7]及2012年由肾脏病全球促进委员会(KDIGO)发布的AKI临床实践指南(KDIGO标准)^[8]。其中,RIFLE标准未考虑年龄、种族、性别因素对肌酐的影响,AKIN标准对患者预后的预测能力欠佳,目前临床较为常用的是KDIGO标准^[8]。KDIGO标准将AKI定义为:①48 h内肌酐升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dL);或②7 d内肌酐较基线值升高1.5~2倍;或③尿量 $<0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,持续6 h以上。尽管诊断窗口提前至48 h,然而肌酐受年龄、性别、肌肉含量及蛋白质摄入量等影响,通常在肾

小球滤过功能下降50%时才有明显上升^[9],尿量易受生理反应、病理因素及药物(如利尿剂)的影响,所以KDIGO标准诊断的敏感度和特异度并不高,大量患者因诊断延误而错过最佳治疗时机。因此,研究人员开始寻找CSA-AKI早期诊断的生物学标志物。目前研究较为透彻且显示出临床应用前景的有中性粒细胞凝胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、肝脏脂肪酸结合蛋白(liver-type fatty acid-binding protein, L-FABP)、微小RNA(miRNA)和细胞周期抑制剂。本文综述了这四种新型生物学标志物在CSA-AKI中的研究进展。

1 中性粒细胞凝胶酶相关脂质运载蛋白

NGAL属于脂质蛋白运载超家族,由178个氨基酸残基构成,相对分子质量为25 000,具有典型的 β 折叠桶状构象。NGAL参与多种反应过程,如细胞分化、炎症反应、细胞凋亡及肿瘤的发生和发展,主要在中性粒细胞中表达,低水平表达于肾脏组织。血清NGAL可以通过肾小球,大部分在近端小管被重吸收。前期研究发现,NGAL基因在肾脏炎症损伤和缺血应激状态下的表达高度上调,其在患者血液和尿液中的浓度早在肌酐变化前就有明显上升。一项纳入4066例病例的荟萃分析结果表明,术后12 h NGAL诊断CSA-AKI的敏感度为0.68,特异度为0.79,AUC为0.86,亚组分析结果表明NGAL对CSA-AKI患儿的预测能力高于成人,对术前肾功能正常患者的诊断效能高于术前肾功能不全患者,且尿液NGAL相对于血液NGAL表现更优(AUC分别为0.88与0.85)^[10]。Krawczeski等^[11]分别于术后2、6、12、24 h测量220例患儿体外循环心脏术后尿液NAGL、IL-18及肾脏损伤分子1的浓度,发现NAGL于术后2 h

就有明显上升,且预测效能远高于 IL-18 和肾脏损伤分子 1 (AUC 分别为 0.90、0.59 与 0.49)。Parikh 等^[12]开展的一项前瞻性临床研究纳入 1219 例心肺旁路手术成年患者,发现血液及尿液 NAGL 均于术后 6 h 达到高峰,且血液 NGAL 预测 CSA-AKI 风险的能力高于临床预测模型(AUC 分别为 0.75 与 0.69)。近年来 NGAL 相关评分工具已引起学者重视。De Geus 等^[13]制订出一项包含术前危险因素、基础肌酐水平及 NAGL 检测水平等项目的 CSA-AKI NGAL 评分系统,旨在帮助临床医生术前识别高危患者,选择最佳手术时机,但其评估效能有待广泛临床验证。

2 肝脏脂肪酸结合蛋白

L-FABP 的相对分子质量为 14 000,含 2 个脂肪酸结合位点和 127 个氨基酸残基小分子结合蛋白,属于脂肪酸结合蛋白家族。L-FABP 主要介导游离脂肪酸的结合及 β 氧化,在氧化应激及细胞生长中发挥重要作用^[14]。正常情况下,L-FABP 由肝组织产生并释放入血,当肾脏近端小管因氧化应激反应产生大量过氧化物时,L-FABP 因未能完全结合脂质而随之分泌入尿液,尿液中 L-FABP 的浓度会急剧上升^[15]。Susantitaphong 等^[16]一项荟萃分析结果表明,术后 4 h 尿液 L-FABP 诊断 CSA-AKI 的敏感度和特异度分别为 0.75 和 0.78,转入重症监护室时的 L-FABP 预测住院患者病死率的敏感度和特异度分别为 0.93 和 0.79,而 AKI 发生时的 L-FABP 预测透析率的敏感度和特异度分别为 0.69 与 0.43。一项纳入 1700 例心胸外科手术患者的荟萃分析结果表明,术后 24 h 尿液 L-FABP 诊断 AKI 的 AUC 为 0.72^[17]。Zeng 等^[18]发现联用术后 12 h 尿液 NAGL 与术后 4 h 尿液 L-FABP 预测 AKI 可获得最高的诊断价值(AUC 为 0.94),优于单用术后 4 h 尿液 L-FABP(AUC 为 0.85)或单用术后 12 h 尿液 NAGL(AUC 为 0.83)。一项多中心临床研究纳入 311 例因先天性心脏病实施心肺旁路外科手术的儿童,动态观察术后并发 AKI 患者尿液中的 L-FABP 变化,发现术后 6 h L-FABP 浓度达到顶峰,其针对 AKI 的 AUC 为 0.70^[19]。以上研究数据表明,L-FABP 可辅助诊断 CSA-AKI,但其诊断的阈值尚未统一,目前尚缺乏大规模、多中心临床数据的有力支撑,诊断阈值与预测效能之间的关系有待后续研究进一

步明确。

3 微小 RNA

miRNA 是一种由 21 ~ 23 个核苷酸组成的内源性非蛋白质编码 RNA 序列,生理状态下以稳定的游离状态存在于血液和其他体液(如尿液)中,通过与靶基因 mRNA 3'端非翻译区结合,有效抑制相关蛋白合成,从而参与细胞增殖分化与凋亡等过程。近年研究发现,miRNA 参与的炎症反应、缺血再灌注损伤、血管生成与修复等过程与 AKI 的发生和发展密切相关^[20]。临床研究报道体外循环心脏手术患者术后第一天的血液 miR-21 有助于 AKI 的早期诊断(AUC 为 0.80),同时也能提示不良预后(AUC 为 0.83)^[21]。一项纳入 115 例行心脏瓣膜置换术及冠脉搭桥手术患者的前瞻性临床研究结果表明,CSA-AKI 患者基线 miR-21 水平低于术后未发生 AKI 患者,且当 miR-21 水平低于 0.31 时,患者发生 AKI 的相对危险度为 3.11,术后 4 h miR-21 预测 CSA-AKI 2 ~ 3 期(KDIGO 标准)的 AUC 为 0.701^[22]。另一项纳入 103 例相同手术类型的研究也得到类似结论。研究者们发现,CSA-AKI 患者术后 6 h 血液和尿液中 miR-21 均有明显下降,诊断 CSA-AKI 的 AUC 分别为 0.81 与 0.90,且尿液 miR-21 表达水平的改变可持续至术后 12 h^[23]。miRNA 是近几年新兴的生物学标志物,目前关于 miR-21 和 CSA-AKI 的研究相对较少,还需要更多的临床研究进一步证实其诊断价值。

4 细胞周期抑制剂

肾脏缺血或败血症时,肾小管上皮细胞停止增殖而进入 G1 停滞期^[24]。胰岛素样结合因子蛋白(tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2)和金属蛋白酶组织抑制因子(insulin-like growth factor binding protein 7, IGFBP 7)是 G1 停滞期诱导因子,两者在 CSA-AKI 中的高表达提示其可能与 AKI 时的应激反应和肾脏保护有关^[25]。美国食品药品监督管理局于 2014 年批准 NephroCheck[®]试纸用于评价危重患者发生 AKI 的风险,后续临床研究表明尿液 TIMP-2 与 IGFBP-7 浓度的乘积有助于早期诊断 CSA-AKI。Hoste 等^[26]发现术后 12 h 尿液 TIMP-2 与 IGFBP7 浓度的乘积明显上升。当诊断阈值不大于 0.3 时,

敏感度为0.89,特异度为0.50;而阈值超过2.0时,敏感度为0.40,特异度为0.95。Gunnerson等^[27]发现尿液TIMP-2与IGFBP7浓度的乘积可预测患者12 h内发生的中重度AKI(KDIGO标准2~3期),AUC为0.84。该标志物也适用于AKI患儿,其预测术后30 d和3个月患儿病死率的AUC分别为0.79与0.84^[28]。Heung等^[29]发现中重度AKI(KDIGO标准2~3期)患者术后12 h尿液TIMP-2与IGFBP7浓度的乘积远高于非AKI患者(AUC为0.81),其诊断价值在慢性心力衰竭和慢性肾脏病患者的表现更为明显,AUC分别为0.89与0.91。Wang等^[30]报道了术后4 h尿液TIMP-2与IGFBP7浓度的乘积诊断CSA-AKI患者的AUC为0.80,诊断2~3期AKI患者的AUC为0.83(KDIGO标准),其浓度-时间曲线表明CSA-AKI患者在入住重症监护室时尿液TIMP-2与IGFBP7浓度的乘积就有明显上升,而非AKI患者则略有下降或一直保持平稳。最近一项荟萃分析结果显示,尿液TIMP-2与IGFBP7浓度的乘积于术后24 h预测高危患者肾脏替代治疗发生的敏感度为0.69,特异度为0.81,AUC为0.915^[31]。尿液TIMP-2与IGFBP7浓度的乘积不受患者自身慢性病影响,诊断价值高、稳定性好,以上特性预示它可能成为CSA-AKI的辅助诊断标志物。

5 生物学标志物的联合应用

近年来有学者尝试联合应用生物学标志物预测CSA-AKI。Basu等^[32]报道术后2 h尿液NGAL联合血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂C预测2~3期AKI(KDIGO标准)的准确性远超肌酐(优势比为34.2:3.8)。Arun等^[33]发现联用术后12 h尿液NGAL及血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂C较单用半胱氨酸蛋白酶抑制剂C更能提示早期糖尿病人群CSA-AKI的发生(诊断时间窗提前近12 h)。一项前瞻性研究报道术后6 h尿液NGAL联合术后12 h KIM-1能有效预测冠脉搭桥术后肾损伤(AUC为0.801)^[34]。有学者提出联合应用生物标志物也可用于评估患者住院期间发生不良事件的风险。一项纳入603例成人心脏手术的研究结果显示,联合应用术后1 h尿液NGAL、KIM-1、IL-18和血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂C可用于评估患者死亡的风险^[35](AUC为0.86)。目前来看,联合多种生物学标志物对CSA-AKI进行诊断及预

后评估可能较单个标志物更具优势,但是标志物联用过程中存在的方法学问题不可忽视。Meisner等^[36]首次指出联用生物学标志物的研究至少存在一种偏倚(其中选择偏倚最为常见),并建议研究者在后期进行数据整理时对研究队列进行分层分析。目前关于联用生物学标志物预测CSA-AKI的研究不多,且多为单中心、小规模的临床研究。未来要努力开展多中心、大样本前瞻性对照性试验研究,且要更加注重研究设计的严谨性与数据分析的缜密性,以进一步评估生物学标志物联用的真实诊断价值。

6 展望

新型生物学标志物因早期诊断CSA-AKI效能优于肌酐等传统指标成为研究热点。多个医学研究中心研究均显示了NGAL和细胞周期抑制剂良好的诊断效能,然而两者因缺乏统一的时间截点及诊断阈值,目前未在临床中广泛应用。L-FABP与miR-21尚缺乏大规模、多中心临床研究数据的支撑,生物学标志物的联合应用需严谨的研究设计及数据分析进一步明确其诊断价值。目前生物学标志物的检测样本大多为患者血液及尿液样本,检测结果易受机体代谢的影响。开展的临床研究多集中于检测AKI的发生,关于预后及病死率相关研究相对较少,且患者术前风险评估未能得到研究者的足够重视。未来应继续寻找最佳的AKI生物标志物及其组合,并确定其检测点及浓度的截断值,同时也应进一步探索术前标志物水平与CSA-AKI的相关性,利于临床工作者早期识别高危患者,做好早期诊断及预防,最大程度地减少CSA-AKI。

参考文献

- [1] WANG Y, BELLOMO R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(11): 697-711.
- [2] FUHRMAN D Y, KELLUM J A. Epidemiology and pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017, 30(1): 60-65.
- [3] XU X, NIE S, LIU Z, et al. Epidemiology and clinical correlates of AKI in Chinese hospitalized adults[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(9): 1510-

- 1518.
- [4] LEWINGTON A J, CERDÁ J, MEHTA R L. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer[J]. **Kidney Int**, 2013, 84(3):457-467.
- [5] VANMASSENHOVE J, KIELSTEIN J, JÖRRES A, et al. Management of patients at risk of acute kidney injury[J]. **Lancet**, 2017, 389(10084):2139-2151.
- [6] BELLOMO R, RONCO C, KELLUM J A, et al. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group [J]. **Crit Care**, 2004, 8(4):R204-R212.
- [7] MEHTA R L, KELLUM J A, SHAH S V, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury [J]. **Crit Care**, 2007, 11(2):R31.
- [8] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. **Nephron Clin Pract**, 2012, 120(4):c179-c184.
- [9] O'NEAL J B, SHAW A D, BILLINGS F T. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions [J]. **Crit Care**, 2016, 20(1):187.
- [10] ZHOU F, LUO Q, WANG L, et al. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis [J]. **Eur J Cardiothorac Surg**, 2016, 49(3):746-755.
- [11] KRAWCZESKI C D, GOLDSTEIN S L, WOO J G, et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass [J]. **J Am Coll Cardiol**, 2011, 58(22):2301-2309.
- [12] PARIKH C R, DEVARAJAN P, ZAPPITELLI M, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery [J]. **J Am Soc Nephrol**, 2011, 22(9):1737-1747.
- [13] DE GEUS H R, RONCO C, HAASE M, et al. The cardiac surgery-associated neutrophil gelatinase-associated lipocalin (CSA-NGAL) score: A potential tool to monitor acute tubular damage [J]. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 2016, 151(6):1476-1481.
- [14] XU Y, XIE Y, SHAO X, et al. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease [J]. **Clin Chim Acta**, 2015, 445:85-90.
- [15] KASHANI K, CHEUNG PASITPORN W, RONCO C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption [J]. **Clin Chem Lab Med**, 2017, 55(8):1074-1089.
- [16] SUSANTITAPHONG P, SIRIBAMRUNGWONG M, DOI K, et al. Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis [J]. **Am J Kidney Dis**, 2013, 61(3):430-439.
- [17] HO J, TANGRI N, KOMENDA P, et al. Urinary, plasma, and serum biomarkers' utility for predicting acute kidney injury associated with cardiac surgery in adults: a meta-analysis [J]. **Am J Kidney Dis**, 2015, 66(6):993-1005.
- [18] ZENG X F, LI J M, TAN Y, et al. Performance of urinary NGAL and L-FABP in predicting acute kidney injury and subsequent renal recovery: a cohort study based on major surgeries [J]. **Clin Chem Lab Med**, 2014, 52(5):671-678.
- [19] PARIKH C R, THIESSEN-PHILBROOK H, GARG A X, et al. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery [J]. **Clin J Am Soc Nephrol**, 2013, 8(7):1079-1088.
- [20] LI Y F, JING Y, HAO J, et al. MicroRNA-21 in the pathogenesis of acute kidney injury [J]. **Protein Cell**, 2013, 4(11):813-819.
- [21] DU J, CAO X, ZOU L, et al. MicroRNA-21 and risk of severe acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery [J/OL]. **PLoS One**, 2013, 8(5):e63390.
- [22] GAEDE L, LIEBETRAU C, BLUMENSTEIN J, et al. Plasma microRNA-21 for the early prediction of acute kidney injury in patients undergoing major cardiac surgery [J]. **Nephrol Dial Transplant**, 2016, 31(5):760-766.
- [23] ARVIN P, SAMIMAGHAM H R, MONTAZERGHAEI H, et al. Early detection of cardiac surgery associated acute kidney injury by microRNA-21 [J]. **Bratisl Lek Listy**, 2017, 118:626-631.
- [24] RODIER F, CAMPISI J, BHAUMIK D. Two faces of p53: aging and tumor suppression [J]. **Nucleic Acids Res**, 2007, 35(22):7475-7484.
- [25] MEKONTSO D A, WARE L B, BAGSHAW S M. How could biomarkers of ARDS and AKI drive clinical strategies? [J]. **Intensive Care Med**, 2016, 42(5):800-802.
- [26] HOSTE E A, MCCULLOUGH P A, 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.

- [27] GUNNERSON K J, SHAW A D, CHAWLA L S, et al. TIMP2 · IGFBP7 biomarker panel accurately predicts acute kidney injury in high-risk surgical patients[J]. **J Trauma Acute Care Surg**, 2016, 80:243-249.
- [28] WESTHOFF J H, TÖNSHOFF B, WALDHERR S, et al. Urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) · insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) predicts adverse outcome in pediatric acute kidney injury[J/OL]. **PLoS ONE**, 2015, 10: e0143628.
- [29] HEUNG M, ORTEGA L M, CHAWLA L S, et al. Common chronic conditions do not affect performance of cell cycle arrest biomarkers for risk stratification of acute kidney injury[J]. **Nephrol Dial Transplant**, 2016, 31(10):1633-1640.
- [30] WANG Y, ZOU Z, JIN J, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 for the prediction of acute kidney injury following cardiac surgery[J]. **BMC Nephrol**, 2017, 18(1):177.
- [31] JIA H M, HUANG L F, ZHENG Y, et al. Prognostic value of cell cycle arrest biomarkers in patients at high risk for acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis[J]. **Nephrology (Carlton)**, 2017, 22(11):831-837.
- [32] BASU R K, WONG H R, KRAWCZESKI C D, et al. Combining functional and tubular damage biomarkers improves diagnostic precision for acute kidney injury after cardiac surgery[J]. **J Am Coll Cardiol**, 2014, 64(25):2753-2762.
- [33] ARUN O, CELIK G, OC B, et al. Renal effects of coronary artery bypass graft surgery in diabetic and non-diabetic patients: a study with urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and serum cystatin C[J]. **Kidney Blood Press Res**, 2015, 40(2):141-152.
- [34] ELMEDANY S M, NAGA S S, ELSHARKAWY R, et al. Novel urinary biomarkers and the early detection of acute kidney injury after open cardiac surgeries[J]. **J Crit Care**, 2017, 40:171-177.
- [35] MCILROY D R, FARKAS D, PAN K, et al. Combining novel renal injury markers with delta serum creatinine early after cardiac surgery and risk-stratification for serious adverse outcomes: an exploratory analysis[J]. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, 2018, 32(5):2190-2200.
- [36] MEISNER A, KERR K F, THIESSEN-PHILBROOK H, et al. Methodological issues in current practice may lead to bias in the development of biomarker combinations for predicting acute kidney injury[J]. **Kidney Int**, 2016, 89(2):429-438.

[本文编辑 沈 敏 余 方]

· 学术动态 ·

张宏教授团队研发成功国内首套 PET 分子影像探针 微流控模块化集成合成系统

近日,浙江大学核医学与分子影像研究所张宏教授团队成功研制国内首套具有自主知识产权的 PET 分子影像探针微流控模块化集成合成系统。团队历时 12 年,突破了高可靠有机反应微流控芯片的制造工艺、多流路试剂注入和产物引出、零死体积微单元的接口,以及气液流体控制系统、电子控制系统、反应控制系统、软件控制系统的集成等多个主要技术难题,形成 9 项重要专利,并且在放射量、制备时间、前体量、溶剂消耗量、功率消耗、设备成本等关键能耗指标上,较现有设备降低 62%~98%。

目前的样机具有低成本、多模块、快合成、自动化等特点,采用微流控芯片模块化策略,在一台仪器上可以合成不同的 PET 分子影像探针。这项分子影像探针合成研究成果,不仅极大拓展个体化、精准医疗的 PET 临床应用,还可为相关新药研发发挥重要支撑作用,对于我国抢占该领域的科学研究制高点具有战略意义。

成果主要完成单位:浙江大学医学 PET 中心、浙江大学医学院附属第二医院核医学科、浙江大学核医学与分子影像研究所、浙江省医学分子影像重点实验室、浙江大学化学系微分析系统研究所、浙江大学化学系有机与药物化学研究所。相关科研工作受到国家科技支撑计划和国家基金委科学仪器基础研究专项支持。