

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.23.006

文章编号: 1005-8982 (2025) 23-0040-08

综述

胰岛素样生长因子结合蛋白7在急性肾损伤中的作用*

陈怡婷¹, 孔乐豪², 呼邦传³

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院,浙江 杭州 310053; 2. 杭州师范大学第二临床医学院,浙江 杭州 311121; 3. 浙江省人民医院 重症医学科,浙江 杭州 310014)

摘要: 急性肾损伤(AKI)是临床常见且高危的综合征,其发病机制复杂,预后差,需早期诊断与干预。胰岛素样生长因子结合蛋白7(IGFBP7)作为应激诱导蛋白,近年来在AKI研究中受到广泛关注。该文系统综述了IGFBP7在AKI中的双重作用:一方面,IGFBP7在肾小管应激早期通过诱导G1期细胞周期阻滞反映损伤信号,与金属蛋白酶抑制因子2(TIMP-2)成为美国食品药品监督管理局批准用于AKI风险预测的关键生物标志物;另一方面,IGFBP7通过调控PARP1、p53、TGF-β/Smad及ERK1/2等信号通路,介导细胞凋亡、衰老及纤维化,参与病程进展。该文总结了IGFBP7在不同临床场景与动物模型中的表达特征与功能机制,指出其在诊断、预后评估及潜在干预中的价值,同时探讨了其病因特异性不足、信号机制不明与转化应用障碍等问题,并展望未来研究方向与精准干预潜力。

关键词: 急性肾损伤; 胰岛素样生长因子结合蛋白7; 生物标志物; 细胞周期阻滞; 肾小管上皮细胞; 机制; 信号通路

中图分类号: R692

文献标识码: A

The role of insulin-like growth factor binding protein 7 in acute kidney injury*

Chen Yi-ting¹, Kong Le-hao², Hu Bang-chuan³

(1. The Second School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China; 2. The Second School of Clinical Medicine, Hangzhou Normal University, Hangzhou, Zhejiang 311121, China; 3. Department of Critical Care Medicine, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310014, China)

Abstract: Acute kidney injury (AKI) is a common and high-risk clinical syndrome with complex pathogenesis and poor prognosis, requiring early diagnosis and interventions. Insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7), as a stress-inducible protein, has received extensive attention in AKI research in recent years. In this paper, we systematically reviewed the dual roles of insulin-like growth factor binding protein 7(IGFBP7) in AKI. On the one hand, it reflects injury signaling by inducing G1-phase cell cycle arrest in the early stage of renal tubular stress; together with tissue inhibitor of metalloproteinases 2 (TIMP-2), it has become a key biomarker approved by the FDA for AKI risk prediction. On the other hand, IGFBP7 participates in disease progression by regulating PARP1, p53, TGF- β/Smad and ERK1/2 signaling pathways, mediating apoptosis, senescence, and fibrosis. This article summarizes the expression characteristics and functional mechanisms of IGFBP7 in different

收稿日期: 2025-07-05

* 基金项目: 国家自然科学基金(No:82272188)

[通信作者] 呼邦传, E-mail: hubangchuanicu@163.com; Tel: 18767183618

clinical scenarios and animal models, points out its value in diagnosis, prognosis assessment, and potential intervention, explores the challenges of insufficient etiological specificity, unknown signaling mechanisms, and obstacles in translational application, and looks forward to the future research directions and the potential of precision intervention.

Keywords: acute kidney injury; insulin-like growth factor binding protein 7; biomarkers; cell cycle block; renal tubular epithelial cells; mechanisms; signaling pathway

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种临床常见且具有高发病率与高死亡率的综合征,其病理机制复杂、进展迅速,严重影响患者预后。近年来,传统肾功能指标在早期识别AKI方面的局限性促使研究者积极探索新的敏感生物标志物。胰岛素样生长因子结合蛋白7(insulin-like growth factor binding protein7, IGFBP7)作为应激诱导蛋白,在肾小管上皮细胞损伤早期即被上调,能够诱导G1期细胞周期阻滞反映损伤信号,与金属蛋白酶抑制因子2(tissue inhibitor of metalloproteinase 2, TIMP-2)成为美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于AKI风险预测的关键生物标志物。除作为诊断工具外,IGFBP7在调控细胞凋亡、衰老、炎症及纤维化等过程中亦发挥重要作用。该文系统综述了IGFBP7在AKI中的表达特征、信号通路及功能机制,阐述其在诊断、预后及潜在干预中的应用价值,并探讨其病因特异性不足及临床转化障碍等问题,为深入理解IGFBP7在AKI发病与精准治疗中的作用提供参考。

1 AKI概述

AKI是一种常见且可能危及生命的临床综合征,其特征是在数小时内肾脏排泄功能迅速下降,导致代谢废物潴留、体液潴留、电解质紊乱及酸碱平衡失调^[1]。肾脏病改善全球预后组织(the Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南^[2]将AKI定义为符合以下任一标准:在48 h内血清肌酐(serum creatinine, Scr)升高≥0.3 mg/dL;在前7 d内Scr升高至基线的1.5倍及以上;尿量持续6 h<0.5 mL/(kg·h)。此外,KDIGO进一步将AKI分为了3个严重程度等级,便于临床决策和预后判断。AKI的全球负担显著,流行病学数据显示,每年受AKI影响的人数超过1 300万,其中死亡人数超过170万^[3]。在住院患者中,AKI的发

生率为10%~15%,而在重症监护病房(intensive care unit, ICU)中则超过50%,尤其见于感染性休克、大型手术患者^[4]。多项研究表明,基于KDIGO标准的AKI与住院死亡率升高独立相关,AKI分期越高则患者的死亡率越高。更为重要的是,AKI患者发生慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)、终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)和长期死亡的风险更高^[5]。此外,AKI是一个多因素驱动过程,涉及微血管功能障碍、线粒体损伤、上皮细胞死亡及异常免疫反应等病理机制。这些过程可能导致肾小管萎缩、间质纤维化和不可逆的肾单位丢失,反复或未完全恢复的AKI发作可引发这些不良修复机制,成为CKD进展的关键环节^[6]。因此,AKI不仅是短暂的肾损伤状态,更是开启长期肾脏和全身并发症的“门户性疾病”。对此,早期识别、精准分层及针对AKI病理机制的干预是防止不可逆性肾损伤的关键。

2 胰岛素样生长因子结合蛋白7概述及其在AKI中的研究意义

胰岛素生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding protein, IGFBP)家族包括6个经典成员(IGFBP 1~6),其在调控胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF) I和II生物活性方面发挥重要作用。这些蛋白具有高度保守的模块化结构,包括N端的IGF结合结构域、中段柔性连接区及C端能与细胞外基质成分和细胞表面受体相互作用的区域。IGFBP的主要功能是调节IGF的生物可及性、半衰期和与受体的亲和力,从而影响细胞生长、分化、存活等过程^[7]。IGFBP7是一种分泌型糖蛋白,其结构上与传统的IGFBP家族成员(IGFBP 1~6)不同,同时与高度亲和结合IGF-I和IGF-II的典型IGFBP不同,IGFBP7对胰岛素具有更高亲和力,含有独特的Kazal型丝氨酸蛋白酶抑制因子结构域及免疫球蛋白样C2结构域,使其

具备多种IGF信号通路以外的生物学功能,包括调节细胞黏附、凋亡、衰老及细胞周期阻滞^[8-9]。

在生理条件下,IGFBP7分布广泛,主要在肾脏中表达较多^[10],在缺血、毒性损伤或炎症刺激下,其在近端肾小管上皮细胞中表达显著上调^[11]。在机制层面,IGFBP7通过上调p21^{Cip1}和p27^{Kip1}诱导G1期细胞周期阻滞^[12],此早期肾小管应激特征早于传统肾功能指标变化^[13],可作为AKI早期检测信号;同时,IGFBP7还参与AKI中氧化应激、线粒体功能障碍、DNA损伤反应及纤维化等致病过程,通过调控相关通路促进细胞凋亡、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及肾脏纤维化^[10]。临床应用方面,IGFBP7与TIMP-2组成的生物标志物组合(NephroCheck[®])已获FDA批准。能够有效预测中重度AKI(KDIGO 2~3期)的风险,且在多种临床场景中展现出优于传统标志物的预测价值。

总之,IGFBP7在AKI中具有双重角色:其不仅是早期动态生物标志物,也是决定肾小管细胞命运的生物活性因子。本综述旨在总结临床证据,强调IGFBP7在多种人群与场景下作为敏感、特异性强的AKI早期预测标志物的价值;探讨IGFBP7在AKI期间诱导肾小管上皮损伤、炎症与修复过程中的分子机制;指出未来研究方向,尤其是IGFBP7相关精准肾病学与靶向干预方面的潜力。笔者通过整合生物标志物验证研究与机制研究的最新成果,为理解IGFBP7在AKI中的诊断“哨兵”与病理驱动“执行者”的双重角色提供了系统框架。

3 研究进展

3.1 IGFBP7作为AKI诊断的早期生物标志物的相关研究

在AKI管理中,如何在功能明显下降之前识别亚临床阶段的肾脏应激仍是一项重大挑战。尿液生物标志物组合[TIMP-2]·[IGFBP7]已获得FDA批准,并用于评估危重病患者在未来12~24 h内发生AKI的风险,其预测性能优于中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、肾损伤分子1(kidney injury molecule-1, KIM-1)等传统标志物。有关研究验证了该组合的高敏感性,尤其适用于重症监护环境

下高危患者的早期风险分层^[14]。后续多中心验证研究也证实了其在感染性休克、心脏手术、心搏骤停患者中的广泛适用性^[15-17]。值得注意的是,动态监测生物标志物水平可进一步增强预测能力。一项前瞻性队列研究发现,24~48 h内[TIMP-2]·[IGFBP7]持续升高与更高的肾替代治疗及死亡风险显著相关,表明该指标具有诊断与预后双重价值。因此,专家小组建议将该组合纳入高风险人群AKI常规监测流程。关于诊断阈值的优化仍是研究热点,当前标准风险阈值为0.3(ng/mL)²/1 000,具有较高敏感性但特异性适中,而较高阈值2.0在手术人群中对透析及死亡等不良结局的预测能力更强^[14]。

3.2 IGFBP7在不同临床情景中的表达及预后

新兴临床证据表明,IGFBP7水平的升高不仅早于AKI的临床表现,还与远期肾功能及系统性结局密切相关。研究指出,入院后24 h内[TIMP-2]·[IGFBP7]水平较高患者的30 d病死率及持续性肾功能障碍的风险显著升高^[18]。类似研究报道,在心脏手术患者中该指标的升高与AKI和不良预后密切相关,对于心搏骤停幸存者,该指标有助于指导风险评估^[16-17]。此外,患有慢性疾病,如心力衰竭的患者,其基础IGFBP7水平可能已处于升高状态,提示存在持续的肾小管应激。这种背景水平的升高可能会降低对急性事件动态监测的灵敏度^[19]。因此,临床解读IGFBP7数据时需结合具体的疾病背景,并强调动态监测而非单点测量。

3.3 IGFBP7在AKI中的生物学功能及作用机制

IGFBP7不仅是反映肾小管应激状态的生物标志物,还作为具有活性调控功能的分泌蛋白,主动参与AKI的发生、进展与修复过程。其生物学作用涵盖细胞周期调控、凋亡、衰老、纤维化及炎症反应等多个关键病理过程,涉及多条信号通路。

3.3.1 G1期细胞周期阻滞与肾小管细胞命运调控

肾小管上皮细胞在应激下最早的反应之一是G1期细胞周期阻滞,这是一种保护机制,可阻止DNA损伤的细胞继续复制。IGFBP7通过在缺血或氧化应激环境中上调p21^{Cip1}和p27^{Kip1}等细胞周期依赖性激酶抑制因子,从而启动G1期细胞周期阻滞^[8,12]。该举措可避免DNA损伤传播,为修复提供时间;若损伤严重,则引导细胞进入凋亡通路。研

究表明, IGFBP7 表达持续升高可诱导细胞发生不可逆的衰老表型, 进而驱动不良的修复过程, 促进纤维化并促使 AKI 向 CKD 的进展^[20-21]。

3.3.2 通过 p53 与 PARP1 调控的凋亡与衰老
IGFBP7 受细胞应激主调控因子 p53 转录调控^[22]。在 AKI 模型中, IGFBP7 的表达升高与肾小管上皮细胞凋亡相关, 可能通过调控 p53 相关的应激通路发挥作用, 尽管其具体机制仍有待明确。同时, IGFBP7 还可稳定多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 (poly-ADP-ribosomal polymerase 1, PARP1), 抑制其降解, 从而放大 DNA 损伤后的细胞死亡信号, 这一机制在感染性或毒性诱导的 AKI 模型中尤为明显^[11]。此外, IGFBP7 活性持续增强引发的持续性 G1 期阻滞可诱导肾小管细胞出现衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP), 加剧炎症并推动间质纤维化进程^[19]。

3.3.3 TGF- β /Smad 信号诱导及代谢重塑促进纤维化
IGFBP7 参与肾脏纤维化形成, 其表达可被转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 通过 Smad 信号通路诱导, 在高糖或 TGF- β_1 刺激条件下促进促纤维化因子如纤连蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白的表达^[23]。最近一项研究发现, IGFBP7 通过增强 α -烯醇化酶驱动异常糖酵解和乳酸积累来促进镉诱导的肝肾纤维化^[21]。此外, 有研究发现, IGFBP7 可直接与肾小管上皮细胞内的丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2) 相互作用, 改变糖代谢路径, 引发脂质积聚并上调纤维化相关基因表达, 最终加重肾纤维化^[24]。

3.3.4 与 ERK/MAPK 及 PI3K/Akt 通路的交叉调控
IGFBP7 可通过调控细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 与磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 等多条关键应激信号通路, 参与细胞衰老、炎症及表型转化等病理过程, 且其作用表现出显著的情境依赖性。在肾小管上皮细胞中, IGFBP7 可激活 ERK1/2 信号, 诱导 EMT 及纤维化。在脓毒性 AKI 模型中, IGFBP7 能通过 ERK1/2 通路调节 AKI, 且 ERK1/2 抑制剂能显著减弱 IGFBP7 介导的 EMT 反应^[25]。此外, IGFBP7 作为 SASP 的关键组分, 还可通过调控胰岛素、IGF 及激活素 A 等信号通路诱导旁分泌性

细胞衰老, 这些通路共同激活 ERK 信号, 从而促使细胞进入衰老状态^[19]。相比之下, 其对 PI3K/Akt 通路的调控主要见于非肾脏疾病模型。在胃癌中, 癌相关成纤维细胞分泌的 IGFBP7 通过成纤维细胞生长因子 2/成纤维细胞生长因子受体 1 激活 PI3K/Akt 通路以促进肿瘤相关巨噬细胞浸润^[26], 而在胶质母细胞瘤中, IGFBP7 因 YTH 结构域家族成员 2 介导的信使核糖核酸降解导致表达降低, 进而激活 PI3K/Akt 通路推动肿瘤进展^[27], 该机制在肾脏中是否同样成立尚待研究。

3.3.5 与炎症和氧化应激网络中的交互作用 在血管内皮细胞中, IGFBP7 通过与 CD93 相互作用, 以自分泌方式降低沉默信息调节因子 1 表达, 从而介导氧化低密度脂蛋白诱导的内皮细胞凋亡和炎症, 揭示了 IGFBP7 在氧化应激相关的血管内皮细胞损伤中的作用^[28], 与 AKI 血管内皮损伤等病理过程可能存在关联。另外有研究指出, IGFBP7 不仅是早期 AKI 的生物标志物, 还能通过激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3、炎症小体等促炎通路主动加剧肾脏损伤^[24]。尽管目前尚无明确证据表明 IGFBP7 直接调控 NF- κ B 通路, 但已有研究表明 NF- κ B 可通过环状 RNA (circ_35953) 介导的 microRNA-7219-5P (miR-7219-5p)/HOOK3 轴上调 IGFBP7 表达, 在脓毒性 AKI 中促进肾小管上皮损伤^[29]。该结果提示, IGFBP7 可能在炎症相关应激状态下既为 NF- κ B 下游靶点, 也可能在应激应答中发挥调节性作用。

3.3.6 潜在参与铁死亡与自噬 尽管铁死亡和自噬已被广泛认为在 AKI 的发病机制中发挥关键作用, 目前尚缺乏直接证据表明 IGFBP7 能够调控这两种非凋亡性程序性细胞死亡路径。然而, 已有研究指出, 在缺血-再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI) 模型中, 铁依赖性的脂质过氧化显著增强, 而氧化还原失衡被认为是诱发铁死亡的核心机制^[30]。同时, 有研究发现 IRI 早期会激活自噬过程, 自噬通过清除受损线粒体与过量活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 有助于维持肾小管细胞的内稳态; 相反, 关键自噬基因 (如 Atg5 或 Atg7) 缺失会加重细胞损伤和功能障碍^[31]。鉴于 IGFBP7 在氧化应激反应中表现活跃, 其可能通过调节细胞的氧化还原状态, 间接影响铁死亡

与自噬的发生与进展。值得一提的是, YANG 等^[32]研究发现, 绞股蓝皂苷 XLIX 能够通过抑制 IGFBP7/IGF1R 信号轴, 显著缓解 AKI 模型中的程序性细胞死亡及炎症反应^[32]。该结果进一步提示 IGFBP7 除参与炎症相关凋亡外, 也可能介人铁死亡和自噬等其他细胞死亡模式, 其具体作用机制仍有待深入研究。

3.4 IGFBP7 在 AKI 动物及细胞模型中的相关研究进展

实验模型在揭示 IGFBP7 于 AKI 中的生物学功能方面发挥了关键作用。小鼠 IRI 模型及肾毒性药物诱导的 AKI 模型中发现, IGFBP7 在损伤发生后数小时内即在肾小管上皮细胞中快速上调, 早于组织学损伤的出现^[33]。这些发现支持 IGFBP7 是 AKI 实验模型中结构损伤之前的应激感应因子, 有关体外研究也有论据^[25]。YU 等^[11]发现, IGFBP7 通过稳定 PARP1 增强 DNA 损伤反应, 在炎症与氧化应激条件下加重肾小管细胞凋亡。除了凋亡机制之外, YU 等^[24](2025 年)近期研究还揭示, IGFBP7 可直接与 PKM2 在肾小管细胞中相互作用, 重编程葡萄糖代谢方向, 促进脂质积聚。在小鼠 IRI 模型中, 该 IGFBP7 - PKM2 轴上调促纤维化基因表达并促进胶原沉积, 揭示了 IGFBP7 介导肾脏纤维化的全新代谢-纤维化通路。综上所述, 这些体内外研究为 IGFBP7 在早期肾小管应激识别及其调控细胞周期、凋亡与代谢通路中的作用提供了有力的机制学证据。

4 研究挑战与争议

4.1 [TIMP-2]·[IGFBP7]作为诊断标志物的局限性

尽管[TIMP-2]·[IGFBP7]作为 AKI 早期生物标志物在多个研究中得到了广泛验证, 但其在临床诊断中的局限性仍不容忽视。最主要的问题在于 IGFBP7 在多种 AKI 病因中均被激活, 缺乏病因特异性。IGFBP7 被认为是一种广泛的肾小管上皮细胞应激标志物, 在肾小管上皮细胞面对多种应激刺激(包括炎症、缺血、氧化应激、药物及毒素)时均会升高, 因此尽管其对早期肾小管损伤极为敏感, 但对于辨别具体 AKI 病因仍然欠缺特异性。例如, 在脓毒症相关 AKI 中, IGFBP7 的表达可能既反映上皮应激, 也源于全身性炎症与内皮功能障碍^[34]。而在顺铂肾毒性等模型中, 其升高则主要

与 DNA 损伤及氧化应激相关^[11]。因此, IGFBP7 升高虽提示肾损伤存在, 却难以区分其具体病因或指导特异性干预。需要注意的是, 合并基础疾病可能对 IGFBP7 的临床解读带来挑战。虽然当前研究尚未充分证实 CKD 患者在稳定状态下 IGFBP7 水平升高, 但由于慢性肾脏损伤可能伴随持续性肾小管应激, 相关生物标志物的特异性和动态变化解读在该类人群中仍需谨慎评估。相关研究表明心力衰竭及系统性炎症状态也可激活细胞衰老相关信号通路, 从而提高 IGFBP7 水平, 而与 AKI 无直接关系^[35]。另一个挑战在于 IGFBP7 的时间动态性, 有研究结果显示, IGFBP7 水平在 AKI 发生后数小时内迅速升高, 但随后可能逐渐下降, 因此若采样延迟至应激高峰之后, 可能难以及时捕捉其早期升高信号, 从而影响诊断敏感性^[36]。此外, 临床中常见的血流动力学事件(如透析、血管活性药物使用)会引发 IGFBP7 水平波动。有研究观察到 IGFBP7 对短暂的血流动力学干预(如缺血预处理)十分敏感, 且在围手术期间出现明显双峰动态变化, 提示这些干预可能干扰其作为 AKI 动态监测标志物的准确性^[37]。因此, 在实际应用中, [TIMP-2]·[IGFBP7]不应孤立使用, 而应结合临床背景、动态趋势及其他辅助标志物共同分析, 以提高诊断准确性。

4.2 机制上的不确定性

虽然已有研究证实 IGFBP7 可调控 G1 期细胞周期阻滞、炎症及细胞凋亡, 但其作用的双面性仍是当前机制研究中的主要争议之一。短暂的 IGFBP7 激活可能具有保护作用, 有助于阻止细胞进入有害的有丝分裂过程, 但若其表达持续过久, 则可能诱导肾小管细胞衰老、修复失调及纤维化^[12]。这一“环境依赖性”的模式引发了根本性问题: IGFBP7 究竟是应激警示物, 还是促病因子? 高度支持该二元观点的研究包括 YU 等^[11]的相关研究, 研究发现缺血-再灌注后, IGFBP7 的敲除可缓解 AKI, 而恢复表达则加重损伤, 由此进一步明确, 在缺血后 IGFBP7 持续表达通过 PKM2/固醇调节元件结合蛋白 1 通路促进间质基质增生及纤维化, 从而与 CKD 进展密切相关^[24]。因此, 未来需要在相关体内模型中深入探讨其信号平衡机制, 以厘清其在 AKI 中的保护与致病界限。尽管

IGFBP7已被广泛接受为反映G1阻滞的应激标志物,但其在AKI中的下游信号机制仍不完全明确。目前证据支持其通过p53通路在氧化与基因毒性应激中诱导表达,但其是否也涉及如PI3K/Akt等经典细胞生存信号通路,在肾损伤背景下尚无定论。另一个尚未解决的问题是IGFBP7的膜受体身份。与传统IGFBP不同,IGFBP7对IGF亲和力较低,这提示其可能通过非经典的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)或整合素介导机制发挥作用。最新综述指出,IGFBP7作为ECM糖蛋白,可与结构性ECM成分、趋化因子及整合素协同受体结合,其生物功能高度依赖微环境,这些受体迄今仍未被精确认识^[38]。该认知空白限制了其靶向治疗策略的开发,也使得其下游信号网络(如MAPK、p53或TGF-β通路)的全貌尚不清晰。

4.3 转化应用障碍

[TIMP-2]·[IGFBP7]检测虽已被批准用于AKI风险分层,但在标准化与广泛临床应用方面仍面临挑战。不同试剂类型、诊断阈值和检测时点缺乏统一标准,加之人群异质性,限制了其泛化能力及全球推广前景。此外,在特定临床环境中,其敏感性和时间窗口仍存在争议。为提升[TIMP-2]·[IGFBP7]在不同中心间的可重复性和临床有效性,需建立统一的校准体系与情境特异性的解读标准,以应对目前临界值差异和应用异质性所带来的挑战。系统评价也显示当前不同研究中使用的检测平台与阈值标准存在明显差异,限制了其结果的可比性与推广^[39]。另一个尚未被充分探索的领域是IGFBP7的长期预后预测价值。目前大多数研究聚焦于24~72 h内AKI风险的早期预测,而将其初始升高与慢性肾病进展、死亡率或长期透析需求关联的研究则较为匮乏,需要更多前瞻性随访证据加以验证。尽管IGFBP7在早期预测AKI方面表现出良好的准确性,但其与肾功能恢复的纵向关联仍缺乏系统研究。一项ICU患者队列研究显示,尿中[TIMP-2]·[IGFBP7]在发病初期可预测短期肾功能不恢复,但对中远期预后(如30 d以上的恢复情况或透析需求)尚缺乏有效数据,提示其长期预后价值仍有待进一步验证^[40]。从治疗角度看,目前尚无已获批药物可直接靶向调控IGFBP7信号通路。其在PARP1稳定化与促炎信号中的作用已在动物

与细胞模型中被明确证实^[11],目前关于通过小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)、小分子抑制剂或中和抗体干预IGFBP7的探索主要集中于细胞与动物模型等前临床研究阶段,尚未进入临床试验验证。更重要的是,若不加选择地抑制IGFBP7,可能会干扰其对G1期细胞周期阻滞的有益调节,反而加重肾损伤。因此,未来干预策略须具备时间依赖性及精确调控能力,避免破坏其在急性应激阶段的适应性作用。综上所述,IGFBP7相关挑战反映出从标志物验证到治疗靶点转化中的断层。为克服这些挑战,需整合分子机制研究、患者层级结局分析及精准化治疗策略开发。

5 结论与未来展望

5.1 主要发现总结

IGFBP7作为AKI的应激诱导蛋白,已被证实 在AKI早期即于肾小管上皮细胞中迅速上调,其通过诱导G1期细胞周期阻滞,为DNA修复或凋亡决策提供窗口期,反映细胞对损伤性刺激的即时反应。这一生物学特征使其在传统功能性指标(如血清肌酐)尚未升高时,即可用于预测AKI风险。作为诊断工具,[TIMP-2]·[IGFBP7]复合标志物已获得FDA批准,并在多项临床研究中显示出优于NGAL、KIM-1等传统标志物的预测性能,尤其适用于重症监护、围术期及感染性休克等高危人群。机制研究方面,IGFBP7不仅参与细胞周期调控,还通过调控PARP1、TGF-β/Smad及ERK1/2等信号通路,介导细胞凋亡、衰老、炎症与纤维化过程,进一步加深了对其作为病理“执行者”角色的理解。动物及细胞模型研究亦从代谢重塑、DNA损伤反应等角度补充了其在肾脏应激和修复失衡中的多重功能。

5.2 关键挑战与未来研究方向

尽管IGFBP7在诊断与机制研究中均显示出广泛潜力,但仍面临若干关键科学问题。首先,其作为应激标志物的“非特异性”限制了病因诊断的精度,特别是在脓毒症、心衰、慢性炎症等共病状态下,如何识别IGFBP7的真实来源与临床意义仍需进一步探索。其次,其作用具有“时间依赖性”和“剂量依赖性”双重特性:适度表达可保护细胞免于凋亡,过度或持续表达则可能诱导

衰老及纤维化，提示其在AKI中的角色并非一元，而需依据损伤程度、持续时间加以动态解析。此外，其下游信号通路（如PI3K/Akt调控、膜受体身份）及其在程序性死亡通路如铁死亡、自噬中的潜在调节作用仍未被充分阐明。未来研究应侧重于以下方向：①明确IGFBP7的受体及胞外基质互作机制；②厘清其与炎症、代谢重塑、免疫反应的交互作用网络；③建立具有时间分辨率的动物模型，评估其表达动态对AKI预后影响。

5.3 临床转化前景与干预策略

[TIMP-2]·[IGFBP7]作为首个获批用于AKI风险预测的尿液标志物，其广泛应用已显著提升了高危患者的早期识别率。但从临床监测工具迈向治疗靶点仍存在诸多障碍。首先，现有检测平台、风险阈值及采样时点缺乏标准化，限制其在不同人群中的一致性应用。其次，其长期预后价值及在慢性肾病进展中的预测潜力尚缺乏系统随访研究支持。此外，当前关于IGFBP7靶向调控的药物开发尚处于前临床阶段，尚无进入临床的中和抗体、siRNA或小分子抑制剂。更关键的是，IGFBP7作为“适应性应激因子”，其在早期的保护作用与晚期的致病效应之间需要精细平衡，提示未来干预策略必须具有高度时间依赖性与靶向选择性。为了实现从“诊断哨兵”向“治疗靶点”的转化，应加快机制研究与干预开发的衔接，同时结合多个标志物联合监测与临床情境下的动态风险评估，推动IGFBP7在精准肾病学中的全面应用。

参考文献：

- [1] 李富金, 陈秋兰, 刘兴红, 等. APACHE II评分联合肾血管阻力指数及KIM-1对急性肾损伤患者预后的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(15): 85-90.
- [2] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-c184.
- [3] TAKEUCHI T, FLANNERY A H, LIU L J, et al. Epidemiology of sepsis-associated acute kidney injury in the ICU with contemporary consensus definitions[J]. Crit Care, 2025, 29(1): 128.
- [4] 国家慢性肾病临床医学研究中心, 中国医师协会肾脏内科医师分会, 中国急性肾损伤临床实践指南专家组. 中国急性肾损伤临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(42): 3332-3366.
- [5] 李鹏艳, 杨定平. 沉默信息调节因子3介导的线粒体稳态在急性肾损伤中的研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2024, 24(4): 329-334.
- [6] LI Z L, LI X Y, ZHOU Y, et al. Renal tubular epithelial cells response to injury in acute kidney injury[J]. EBioMedicine, 2024, 107: 105294.
- [7] BAXTER R C. Signaling pathways of the insulin-like growth factor binding proteins[J]. Endocr Rev, 2023, 44(5): 753-778.
- [8] CHEN L, HUI L H, LI J. The multifaceted role of insulin-like growth factor binding protein 7[J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1420862.
- [9] SIRAJ Y, APRILE D, ALESSIO N, et al. IGFBP7 is a key component of the senescence-associated secretory phenotype (SASP) that induces senescence in healthy cells by modulating the insulin, IGF, and activin A pathways[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 540.
- [10] 徐凤娇, 张宇, 杨玉兰. TIMP-2和IGFBP-7早期预测急性肾损伤作用机制的研究进展[J]. 中国医药导报, 2024, 21(19): 56-61.
- [11] YU J T, HU X W, YANG Q, et al. Insulin-like growth factor binding protein 7 promotes acute kidney injury by alleviating poly ADP ribose polymerase 1 degradation[J]. Kidney Int, 2022, 102(4): 828-844.
- [12] 易香伶, 罗佳, 陈客宏, 等. 细胞周期停滞标志物在AKI的诊断及预后中的研究进展[J]. 生命科学, 2023, 35(8): 1089-1097.
- [13] 林建, 王俊贤, 殷沛宏, 等. 可溶性血栓调节蛋白联合肾损伤分子1对原发性肾病综合征所致急性肾损伤的早期诊断价值[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(14): 77-82.
- [14] OSTERMANN M, LEGRAND M, MEERSCH M, et al. Biomarkers in acute kidney injury[J]. Ann Intensive Care, 2024, 14(1): 145.
- [15] MOLINARI L, DEL RIO-PERTUZ G, SMITH A, et al. Utility of biomarkers for sepsis-associated acute kidney injury staging[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(5): e2212709.
- [16] XIE Y, GUO Q, YANG B, et al. Tissue inhibitor metalloproteinase-2-IGF-binding protein 7 for the prediction of acute kidney injury following cardiac surgery[J]. Cardiorenal Med, 2024, 14(1): 251-260.
- [17] de ROSA S, LASSOLA S, VISCONTI F, et al. Acute kidney injury in patients after cardiac arrest: effects of targeted temperature management[J]. Life (Basel), 2025, 15(2): 265.
- [18] BAESEMAN L, GUNNING S, KOYNER J L. Biomarker enrichment in sepsis-associated acute kidney injury: finding high-risk patients in the intensive care unit[J]. Am J Nephrol, 2024, 55(1): 72-85.
- [19] ZHANG L Y, SMYTH D, AL-KHALAF M, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-7 (IGFBP7) links senescence to heart failure[J]. Nat Cardiovasc Res, 2022, 1(12): 1195-1214.
- [20] LI S Y, LIVINGSTON M J, MA Z W, et al. Tubular cell senescence promotes maladaptive kidney repair and chronic kidney disease after cisplatin nephrotoxicity[J]. JCI insight, 2023, 8(8): e166643.
- [21] XIE S S, HOU R, GAO L, et al. IGF-binding protein 7 and cadmium-induced hepatorenal fibrosis[J/OL]. J Am Soc Nephrol, 2025. (2025-04-10). <https://doi.org/10.1681/asn.0000000698>.
- [22] LI X Y, FENG L, ZHANG C M, et al. Insulin-like growth factor

binding proteins 7 prevents dental pulp-derived mesenchymal stem cell senescence via metabolic downregulation of p21[J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65(11): 2218-2232.

[23] YANG Q, REN G L, WEI B, et al. Conditional knockout of TGF- β RII/Smad2 signals protects against acute renal injury by alleviating cell necrosis, apoptosis and inflammation[J]. *Theranostics*, 2019, 9(26): 8277-8293.

[24] YU J T, XIE S S, SHEN X Y, et al. Renal tubular epithelial IGFBP7 interacts with PKM2 to drive renal lipid accumulation and fibrosis[J]. *Mol Ther*, 2025, 33(8): 3757-3777.

[25] PENG L, CHEN X, WANG A Q, et al. Insulin like growth factor binding protein 7 activate JNK/ERK signaling to aggravate uranium-induced renal cell cytotoxicity[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(8): 10645-10656.

[26] LI D D, XIA L Y, HUANG P, et al. Cancer-associated fibroblast-secreted IGFBP7 promotes gastric cancer by enhancing tumor-associated macrophage infiltration via FGF2/FGFR1/PI3K/AKT axis[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 17.

[27] 刁新峰, 李新茂, 候亮, 等. YTHDF2 通过诱导 IGFBP7 的 mRNA 衰变激活 PI3K/AKT 信号转导通路促进胶质母细胞瘤进展的研究[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(3): 218-227.

[28] SUN J J, ZHENG Q Y, WU K J. IGFBP7 mediates oxLDL-induced human vascular endothelial cell injury by suppressing the expression of SIRT1[J]. *Heliyon*, 2024, 10(15): e35359.

[29] FENG Y Q, LIU B H, CHEN J W, et al. The Circ_35953 induced by the NF- κ B mediated the septic AKI via targeting miR-7219-5p/HOOK3 and IGFBP7 axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(9): 1261-1276.

[30] GUO R Z, DUAN J Y, PAN S K, et al. The road from AKI to CKD: molecular mechanisms and therapeutic targets of ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 426.

[31] GONG Y H, ZHU W, LI Y Q, et al. Dynamic regulation of proximal tubular autophagy from injury to repair after ischemic kidney damage[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1): 151.

[32] YANG Q, ZANG H M, XING T, et al. Gypenoside XLIX protects against acute kidney injury by suppressing IGFBP7/IGF1R-mediated programmed cell death and inflammation[J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153541.

[33] JOHNSON A C M, ZAGER R A. Mechanisms underlying increased TIMP2 and IGFBP7 urinary excretion in experimental AKI[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(8): 2157-2167.

[34] KUWABARA S, GOGGINS E, OKUSA M D. The pathophysiology of sepsis-associated AKI[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(7): 1050-1069.

[35] BRACUN V, van ESSEN B, VOORS A A, et al. Insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7), a link between heart failure and senescence[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(6): 4167-4176.

[36] 蒋伟, 郑瑞强. 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[J]. 中华危重症急救医学, 2022, 34(1): 105-109.

[37] JIA P, JI Q, ZOU Z P, et al. Effect of delayed remote ischemic preconditioning on acute kidney injury and outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial[J]. *Circulation*, 2024, 150(17): 1366-1376.

[38] LIT K K, ZHIRENOVA Z, BLOCKI A. Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7): a microenvironment-dependent regulator of angiogenesis and vascular remodeling[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1421438.

[39] 李紫莹, 张梦军, 陈秋冲, 等. 尿细胞周期停滞标志物对老年患者腔镜腹部大手术后急性肾损伤的预测价值[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2023, 44(1): 62-67.

[40] JIA H M, CHENG L, WENG Y B, et al. Cell cycle arrest biomarkers for predicting renal recovery from acute kidney injury: a prospective validation study[J]. *Ann Intensive Care*, 2022, 12(1): 14.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 陈怡婷, 孔乐豪, 呼邦传. 胰岛素样生长因子结合蛋白7在急性肾损伤中的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(23): 40-47.

Cite this article as: CHEN Y T, KONG L H, HU B C. The role of insulin-like growth factor binding protein 7 in acute kidney injury[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(23): 40-47.