

급성 신손상의 생물학적 표지자

경북대학교 의학전문대학원 소아과학교실

조 민 현

= Abstract =

Biomarkers in Acute Kidney Injury

Min Hyun Cho, M.D.

Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Acute kidney injury (AKI) can result in mortality or progress to chronic kidney disease in hospitalized patients. Although serum creatinine has long been used as the best biomarker for diagnosis of AKI, it has some clinical limitations, especially in children. New biomarkers are needed for early diagnosis, differential diagnosis, and reliable prediction of prognosis in AKI. Up to the present, candidate AKI biomarkers include neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), interleukin-18 (IL-18), liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG). However, whether these are superior to serum creatinine in the confirmation of diagnosis and prediction of prognosis in AKI is unclear. Further studies are needed for clinical application of these new biomarkers in AKI. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2011;15:116-124**)

Key Words : Acute kidney injury, Biomarker, Children, NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

급성 신손상(Acute kidney injury, AKI)은 입원 중인 환자의 입원 기간은 물론 사망률을 증가시키고 장기적으로는 만성 신장병의 발생과도 연관이 있다[1]. 소아에서도 이러한 급성 신손상이 환자의 장기적인 예후를 결정하는 중요한 인자로 인식되면서

접수 : 2011년 8월 18일, 수정 : 2011년 9월 5일
승인 : 2011년 9월 5일
책임저자 : 조민현, 대구광역시 중구 삼덕동 2가 50번지
경북대학교병원 소아청소년과
Tel : 053) 420-5719 Fax : 053) 425-6683
E-mail : chomh@knu.ac.kr

그 임상적 중요성이 증가되고 있다. 소아에서는 급성 신손상의 정의로 주로 두 가지 기준을 사용하고 있는데, pRIFLE (the pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Kidney Disease) criteria와 AKIN (the Acute Kidney Injury Network) staging이 그것이다[2, 3]. 이러한 진단 기준에서는 신기능을 평가하는 지표로서 혈청 크레아티닌(serum creatinine)이 이용되고 있는데, 많은 연구에서 혈청 크레아티닌은 사구체 여과율이 현저히 감소된 이후에 변화를 보여, 정확한 예후를 판정하고 조기에 예방적 치료를 시행하는 근거로는 부적합하다는 의견이 지배적이다[1]. 뿐만 아니라, 혈청 크레아티닌

은 다양한 신장외적인 요인들, 예를 들면 근육량, 식이, 약물 등에 영향을 쉽게 받기 때문에 급성 신손상의 생물학적 표지자(이하 표지자)로서 그 중요성은 줄어들고 있다[1]. 동물 실험에서 보면 급성 신손상의 성공적인 치료 결과를 위해서는 조기 치료가 필수적이라는 보고가 있다[4]. 이러한 이유로 인해 급성 신손상의 새로운 표지자를 개발하는 것이 중요시되면서 다양한 후보 표지자들이 실험적, 임상적 근거를 가지고 소개되고 있다. 여기에서 표지자라 함은 정상 생물학적 과정(normal biological process), 병리적인 과정(pathogenic process) 혹은 치료에 대한 약리학적 반응(pharmacological response to a therapeutic intervention)에 대한 지표로서 객관적인 측정이 가능한 물질을 일컫는 용어이다[5]. 급성 신손상의 표지자는 크게 3가지의 역할을 기대하고 개발되고 있는데, 첫 번째는 급성 신손상의 조기 진단이고, 두 번째는 다양한 신손상의 원인들에 대한 감별 진단이며, 세 번째는 급성 신손상에 의한 예후 판정이다. 급성 신손상의 주된 병리 기전이 신세뇨관 손상이므로 새로운 표지자는 사구체 여과율을 주로 반영하는 혈청 크레아티닌과는 달리, 신세뇨관 손상을 조기에 반영할 필요가 있다. 이러한 급성 신손상의 조기 발견은 일반적인 급성 신손상 뿐만 아니라 신장이식 후 급성 거부반응과 원질환의 재발 등에 대한 조기 발견의 의미를 포함하고 있다[1]. 급성 신손상의 감별진단은 다양한 원인을 구별하고 사구체성, 세뇨관성, 신후성 요인들을 감별하는 것을 의미한다

(Table 1). 예후 판정은 환자의 생존률, 신대체 요법의 필요성, 만성 신질환으로의 진행 등을 예측하는 역할이다. 이러한 역할을 수행함에 있어 좋은 표지자라 함은 비침습적인 방법으로 측정이 가능하고 빠른 결과 확인이 가능하면서 그 비용이 합리적인 표지자라 할 수 있다[1]. 본 종설에서는 문헌고찰을 통해 현재까지 보고된 급성 신손상의 표지자들을 알아 보고 특히 소아에서의 임상적 적용 및 그 의의를 알아 보고자 하였다(Table 2).

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

NGAL은 활성화된 중성구에서 분비되는 25 kDa의 lipocalin으로 다양한 세포에서 발현되며 감염, 악성종양, 신세뇨관 손상과 같은 여러 손상 형태에서 증가된다. 신장에서는 주로 Henle loop나 원위 세뇨관에서 발현하지만 사구체에서 여과 후 근위 세뇨관에서도 재흡수되어 발현될 수 있다[6, 7]. NGAL은 심장수술을 받은 소아 환자를 대상으로 연구가 시작되었는데, 심장수술 후 2시간이 지나서 혈장 및 소변 내 NGAL의 현저한 증가를 보인 환자들이 이후에 급성 신손상을 보였다[8]. 특히, 수술 후 2시간째 소변 내 NGAL의 농도의 cutoff값을 100 ng/mL로 정한 경우 Area under the curve (AUC)가 0.95, 민감도(sensitivity)가 0.82, 특이도(specificity)가 0.90을 보였고 급성 신손상의 정도, 기간, 입원기

Table 1. Etiologies of Acute Kidney Injury

Type	Etiology
Pre-renal injury	Sudden and severe drop in blood pressure or interruption of blood flow to the kidney: decreased true intravascular volume
Intrinsic renal injury	Direct damage to the kidneys by inflammation, toxins, drugs, infection, or reduced blood supply: acute tubular necrosis, uric acid nephropathy, interstitial nephritis, glomerulonephritis, vascular lesion, hypoplasia/dysplasia, etc
Post-renal injury	Sudden obstruction of urine flow: obstruction in a solitary kidney, bilateral ureteral obstruction, urethral obstruction

Table 2. List of New Biomarkers in Acute Kidney Injury

Name	References
Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)	[6-17]
Kidney injury molecule-1 (KIM-1)	[18-27]
Interleukin-18 (IL-18)	[28-32]
Liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP)	[33-46]
Interleukin-6 & 8 (IL-6 & 8)	[47,48]
Cystatine C (CysC)	[49]
N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG)	[26, 50, 51]
Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)	[26, 52, 53]
Cysteine rich protein 61	[54]
Na+/H+ exchanger isoform 3	[55]

간, 사망률 등과도 의미 있는 상관관계를 보였다[9]. 유사한 연구로 조영제를 사용하는 심도자술 이후 2 시간이 지나서 혈장 및 소변 내 NGAL의 증가는 조영제에 의한 신손상의 예측인자로 사용할 수 있다고 보고되었다[10]. 그 외 요로감염, IgA신병증, 용혈요독 증후군, 루푸스 신염, 만성 신장병과 같은 다른 종류의 신장질환에서도 NGAL의 증가가 의미 있는 것으로 알려져 있다[11-13]. Ichino 등은 동물 실험에서 상부 요로감염의 초기에 소변 내 NGAL의 농도가 증가하며 이는 신반흔의 생성과 연관이 있다고 보고하였고[14], Mitsnefes 등은 혈청 NGAL이 cystatine C (CysC)와 더불어 만성 신장병을 가진 소아 환자에서 만성 신장병의 정도를 정량화할 수 있는 유용한 표지자라고 보고하였다[15]. 소아의 요로감염에 대한 연구에서 소변 내 NGAL 및 NGAL/크레아티닌 비는 급성 신손상이나 만성 신질환이 없는 단계에서 요로감염을 조기 발견하는데 도움을 줄 수 있다고 보고하였는데, 소변 내 NGAL의 경우 cutoff 값을 20 ng/mL로 하면 민감도는 97%, 특이도는 76% (AUC: 0.979)이었으며 NGAL/크레아티닌 비의 경우 cutoff 값을 30 ng/mg으로 하면 민감도는 98%, 특이도는 76% (AUC: 0.992)라고 하여 급성 신손상에 비해 요로감염의 cutoff 값은 낮은 경향이 있음을 보고하였다[13]. 신생아의 경우 재태연령이나 출생체중에 따라 소변 내 NGAL의 정상 농도는 차이가 있는데, 재태연령이 어릴수록 출생체중

이 적을수록 소변 내 NGAL의 농도가 높다고 알려져 있다[16]. 신생아실에서 흔히 신장 기능의 지표로 사용되는 소변량이나 혈청 크레아티닌은 신장 기능이 정상이라 하더라도, 공급되는 수액의 양이나 aminoglycoside 계열의 항생제의 사용 유무와 같은 변수들에 의해 쉽게 달라질 수 있으나, NGAL은 이러한 변수들과는 상관없이 비교적 일관된 정확성을 가진다고 보고하였다[16]. 사실 신생아나 미숙아는 불완전한 신장 형성, 다양한 신독성 약물의 사용, 호흡 곤란 증후군과 같은 급성 신손상이 쉽게 발생할 수 있는 환경 등을 흔히 경험하게 되는데, 소변 내 NGAL의 측정은 비록 신장기능이 정상이라 하더라도 패혈증과 같은 중증질환을 감별하는데도 도움을 줄 수 있다[17].

Kidney injury molecule-1 (KIM-1)

KIM-1은 104 kDa의 제 1형 transmembrane glycoprotein으로 정상 신장에서는 극히 낮은 정도로 발현하고 있지만 허혈성 혹은 독성 신손상 후에는 근위 세뇨관에서 발현이 현저히 증가된다[1]. 실제로 급성 신세뇨관 괴사를 가진 환자의 신장조직을 이용한 연구에서 다른 급성 신부전의 원인보다 허혈성 원인의 경우 근위 세뇨관의 KIM-1 발현이 현저히 나타났다[18]. 신세뇨관 손상이 발생되면 KIM-1의 세포 외 부분이 단백질분해 효소에 의해 분리되어

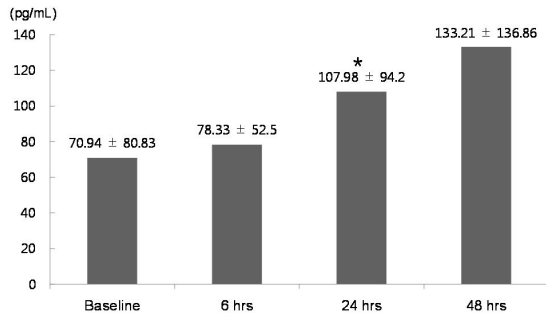


Fig. 1. Change of urinary kidney injury molecule-1 after cardiac catheterization with contrast ($P < 0.05$, before infusion of contrast versus 24 hrs after infusion).

소변 내로 분비되는데[18, 19], 이러한 변화는 다양한 신장, 독성 신손상, 심한 단백뇨 등에서도 나타난다[20-22]. 다양한 형태의 급성 신세뇨관 괴사를 가진 중환자를 대상으로 한 연구에서 소변 내 KIM-1의 증가가 사망률 및 투석 치료의 필요성 증가와 연관이 있으며[23], 심장수술 후의 급성 신손상 과도 연관이 있음이 알려져 있다[24, 25]. 소아에서는 아직 관련 연구가 부족한 실정이나, Han 등이 심장 수술을 받은 소아 40명을 대상으로 한 연구에서 수술 12시간 후 소변 KIM-1이 이후의 급성 신손상을 예측하는 인자로서 의미가 있다고 보고하였다[26]. 또한 폐쇄성 신병증을 가진 소아 환자의 연구에서는 소변 내 KIM-1과 NGAL의 증가가 폐쇄의 악화와 연관이 있음이 보고되었는데[27], 수술 시행 3개월이 지난 이후 소변 내 KIM-1과 NGAL의 농도는 현저한 감소를 보였다. 선천성 심장병을 가진 소아환자의 심도자술시 사용되는 조영제에 의한 급성 신손상의 연구에서는 조영제 투여 후 48시간까지 혈청 크레아티닌은 특별한 변화를 보이지 않은 반면, 소변 내 KIM-1은 지속적으로 증가되는 양상을 보였으며 특히, 조영제 투여 24시간 후에는 투여 전에 비해 유의하게 증가되는 양상을 보였다(Cho 등, unpublished data) (Fig. 1).

Interleukin-18 (IL-18)

IL-18은 18 kDa의 pro-inflammatory cytokine으로 초기에는 비활성형으로 생성되어 이후 caspase-1에 의해 활성형으로 변하며 급성 신손상 시 신 세뇨관 상피세포에 분포한다[28]. 동물실험에서 IL-18의 중화 항체를 주입하여 허혈성 신손상을 예방할 수 있었다는 연구에 근거하여 IL-18은 허혈성 신손상의 발생에 중요한 역할을 가진 것으로 생각된다[29]. Parikh 등은 신장 이식 당일의 소변 내 IL-18의 농도로 이후의 혈청 크레아티닌의 경향을 예측할 수 있어 delayed graft function에 대한 의미 있는 예측인자라고 보고하였다[30]. 또한, 중환자실에 입원 중이거나 급성 호흡 곤란 증후군을 가진 환자의 급성 신손상을 예견하고 사망률을 예측하는 표지자로서 가치가 있다고 보고하였는데[31], 소변 내 IL-18의 값이 100 pg/mL 이상인 경우 다음 24 시간 동안 급성 신손상에 대한 odds 값이 6.5였고, 이는 사망자와 생존자 간에 유의한 차이를 보였으며, 특히 입원 첫날 측정값은 사망률에 대한 독립적인 예측인자라고 하였다. 실제로 소변 내 IL-18은 다른 신장질환, 예를 들면 신전성 고질소혈증, 요로감염, 만성 신장병, 신증후군보다는 급성 신부전에서 현저한 증가를 보였다[31]. 반면 Washburn 등은 급성 신손상의 정도가 심해질수록 소변 내 IL-18의 농도가 증가되는 것으로 알려져 있지만 실제로 급성 신손상의 발생을 예측하는 인자로서의 가치는 낮다고 보고하였다[32].

Liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP)

L-FABP는 14 kDa의 단백질로 근위 세뇨관에 서 발현하며 소변 내 free fatty acid의 대사와 연관이 있다. FABP는 세포 내 carrier protein으로, 분포하는 장기(간, 장관, 근육과 심장, 지방세포, 상피,

회장, 뇌, 척수, 고환)에 따라 총 9종류로 구분되며 [33], 주로 근위 세뇨관에 분포하는 L-FABP와 원 위 세뇨관에 분포하는 heart-type FABP (H-FABP)로 대표된다[34, 35]. H-FABP의 경우, creatinine kinase MB-isoform이나 troponin-T 같은 기존의 급성 심근 경색의 표지자에 비해 현저한 상승을 보여 발병 후 6시간 이내에 급성 관상동맥 질환을 진단하는 새로운 표지자로 보고되었다[36]. 만성 신증 환자에서는 이 두 가지 FABP가 모두 소변 내에 증가되며 이는 장기적인 신장의 예후와 연관이 있다고 보고되었다[37]. 반면, Wang 등은 in vitro 연구에서 L-FABP가 허혈-재관류 상황에서 발생된 oxidative stress를 줄이는 효과가 있다고 발표하였다[38]. 허혈성 혹은 독성 신손상의 동물 실험에서 L-FABP는 신손상 발생 후 수 분 내지 수시간 내에 증가되며 그 증가 정도는 병리적인 손상 정도와 상관관계를 보이는 것으로 알려져 있으며 조영제에 의한 신손상의 초기 표지자라고도 보고되었다[39, 40]. Portilla 등은 심장 수술을 받은 40명의 소아 환자를 대상으로 한 연구에서 수술 후 4시간과 12시간째 소변 내 L-FABP의 증가는 이후 발생할 급성 신손상과 의미 있는 상관관계가 있다고 보고하였다[41]. 신장 이식 환자에 대한 연구에서 소변 내 L-FABP는 허혈 시간 및 세뇨관 주위 모세혈관의 혈류량과 직접적인 연관이 있었으며 이후 입원 기간과도 의미 있는 상관관계를 보였다[42]. 조영제에 의한 신병증의 연구에서도 소변 내 L-FABP가 일시적인 신세뇨관 손상의 중요한 표지자라고 보고되었다[43]. L-FABP는 급성 신손상뿐 아니라, 만성 신장병의 진행기전과 연관이 있는 것으로 보고되었는데, 세뇨관 주위의 혈류 장애가 만성적으로 진행되는 경우 L-FABP의 분비가 증가되고, 특히 제 2형 당뇨병성 신장병에서도 이러한 현상이 나타난다고 보고하였다[44-46].

기타 급성 신손상의 표지자들

IL-6과 IL-8은 심장 수술을 받은 소아 연구에서 잠재적인 급성 신손상의 좋은 표지자이며 이는 기계 호흡의 장기적인 의존과도 연관이 있다고 보고되었다[47]. 신 이식 환자에서도 허혈 손상을 예측하는 표지자로 소변 내 actin, IL-6, IL-8이 의미 있는 결과를 보였다[48].

혈청 CysC 또한 급성 신손상의 표지자로 연구되었는데 이는 직접적인 신세뇨관 손상의 표지자라기 보다는 혈청 크레아티닌과 같은 사구체 여과율의 표지자로 알려져 있다[49].

그 외에도 다양한 세뇨관 내 효소를 이용한 연구들도 보고되고 있다. Westhuyzen 등은 gamma glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG), alpha- and pi-glutathione S-transferase와 같은 세뇨관 효소들이 급성 세뇨관 괴사에서 의미 있는 소변 내 증가를 보였다고 보고하였다[50]. 특히, NAG는 근위 세뇨관에서 주로 발견되는 lysosomal enzyme으로 다양한 종류의 약제, 독성 물질, 조영제, 허혈성 환경 등에 의한 근위 신세뇨관 손상을 반영하는 민감한 표지자로 알려져 있다[51]. Cardio-pulmonary bypass를 시행 받은 소아환자를 대상으로 한 연구에서 혈청 크레아티닌의 증가가 나타나기 이전에 소변 내 NAG는 증가하는 것으로 보고되었다[26].

Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)는 동물실험에서 허혈성 신손상 후 증가되며 NGAL과 복합체를 형성하여 심장 수술 후 나타나는 허혈성 신손상의 의미 있는 표지자로 보고되었다[52]. 하지만 요로감염이 있는 환자의 소변에서도 증가되어 급성 신손상과 감별하는데 한계를 보였다[26]. 반면 소아 요로감염에 대한 연구에서는 소변 내 MMP-9/NGAL/크레아티닌 값이 소변 내 질산염 검사(nitrite test), 백혈구 에스테라제 반응(leukocyte esterase

reaction) 및 신반흔 여부와는 유의한 상관관계를 보이거나 백혈구 증가증과 C-반응 단백질과는 그렇지 않았다고 보고하였다[53].

Cysteine rich protein 61은 양측 신장에 30분 이상의 허혈을 시행한 동물실험에서 근위 세뇨관 주변에 그 발현이 증가되는 것으로 알려졌으며 탈수와 같은 다른 조건에서는 이러한 현상이 나타나지 않아 급성 신손상의 표지자로서의 가능성이 보고되었다 [54].

Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3는 신세뇨관에서 가장 풍부한 apical sodium transporter로, 중환자실에 입원중인 급성 신부전 환자에서 급성 세뇨관 괴사가 원인일 경우 가장 현저한 소변 내 증가를 보여 급성 신손상을 진단하는 표지자로 가치가 있다고 보고되었다[55].

결 론

최근 수 년간 새로운 급성 신손상의 표지자를 발견하려는 많은 노력이 있었음에도 불구하고 여전히 혈청 크레아티닌만이 유일한 지표로 사용되고 있는 것이 현실이다. 서론에서 언급한 것처럼 급성 신손상의 표지자는 조기발견과 감별진단, 그리고 정확한 예후를 판정하는 지표로 사용될 수 있어야 하지만, 급성 신손상의 발생이 단순히 신장만의 문제로 국한되는 것이 아니라 다양한 원인 질환 및 다른 전신장기와 연관하여 나타나므로 이러한 임상적 요구를 충족하는 새로운 표지자를 찾기란 여간 어려운 일이 아닐 것이다. 또한 연령별로 다양한 특성을 보이는 소아의 경우에는 검사의 용이성, 비용-효율적인 측면까지 고려되어야 하므로 앞으로 많은 연구와 투자가 필요할 것으로 생각된다.

References

1) Al-Ismaili Z, Palijan A, Zappitelli M. Biomarkers of acute kidney injury in children:

discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol* 2011;26:29-40.

- 2) Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71:1028-35.
- 3) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
- 4) Coca SG, Parikh CR. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:481-90.
- 5) Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
- 6) Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin--an emerging troponin for kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:3737-43.
- 7) Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005;115:610-21.
- 8) Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsneref MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-38.
- 9) Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:665-73.
- 10) Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH, 3rd, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2089-95.
- 11) Goldstein SL, Devarajan P. Progression from

- acute kidney injury to chronic kidney disease: a pediatric perspective. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15:278-83.
- 12) Trachtman H, Christen E, Cnaan A, Patrick J, Mai V, Mishra J, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. *Pediatr Nephrol* 2006;21:989-94.
 - 13) Yilmaz A, Sevketoglu E, Gedikbasi A, Karyagar S, Kiyak A, Mulazimoglu M, et al. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2387-92.
 - 14) Ichino M, Kuroyanagi Y, Kusaka M, Mori T, Ishikawa K, Shiroki R, et al. Increased urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin levels in a rat model of upper urinary tract infection. *J Urol* 2009;181:2326-31.
 - 15) Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, Kartal J, Khoury PR, Nickolas TL, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22:101-8.
 - 16) Lavery AP, Meinzen-Derr JK, Anderson E, Ma Q, Bennett MR, Devarajan P, et al. Urinary NGAL in premature infants. *Pediatr Res* 2008;64:423-8.
 - 17) Parravicini E. The clinical utility of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:146-50.
 - 18) Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002;62:237-44.
 - 19) Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998;273:4135-42.
 - 20) Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F552-63.
 - 21) Kuehn EW, Park KM, Somlo S, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 expression in murine polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283:F1326-36.
 - 22) van Timmeren MM, Bakker SJ, Vaidya VS, Bailly V, Schuur TA, Damman J, et al. Tubular kidney injury molecule-1 in protein-overload nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291:F456-64.
 - 23) Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:904-12.
 - 24) Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, Kolyada A, Han WK, Wald R, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers* 2009;14:423-31.
 - 25) Waikar SS, Bonventre JV. Biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2008;109:c192-7.
 - 26) Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008;73:863-9.
 - 27) Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Debek W, Zoch-Zwierz W, Kuroczycka-Saniutycz E. KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2011;26:579-86.
 - 28) Leslie JA, Meldrum KK. The role of interleukin-18 in renal injury. *J Surg Res* 2008;145:170-5.
 - 29) Melnikov VY, Faubel S, Siegmund B, Lucia MS, Ljubanovic D, Edelstein CL. Neutrophil-independent mechanisms of caspase-1- and IL-18-mediated ischemic acute tubular

- necrosis in mice. *J Clin Invest* 2002;110:1083-91.
- 30) Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:1639-45.
- 31) Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3046-52.
- 32) Washburn KK, Zappitelli M, Arikian AA, Loftis L, Yalavarthy R, Parikh CR, et al. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:566-72.
- 33) Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet* 2006;47:39-48.
- 34) Kimura H, Fujii H, Suzuki S, Ono T, Arakawa M, Gejyo F. Lipid-binding proteins in rat and human kidney. *Kidney Int Suppl* 1999;71:S159-62.
- 35) Maatman RG, Van Kuppevelt TH, Veerkamp JH. Two types of fatty acid-binding protein in human kidney. Isolation, characterization and localization. *Biochem J* 1991;273:759-66.
- 36) Nakata T, Hashimoto A, Hase M, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology* 2003;99:96-104.
- 37) Hofstra JM, Deegens JK, Steenbergen EJ, Wetzels JF. Urinary excretion of fatty acid-binding proteins in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3160-5.
- 38) Wang G, Gong Y, Anderson J, Sun D, Minuk G, Roberts MS, et al. Antioxidative function of L-FABP in L-FABP stably transfected Chang liver cells. *Hepatology* 2005;42:871-9.
- 39) Nakamura T, Sugaya T, Node K, Ueda Y, Koide H. Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in contrast medium-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006;47:439-44.
- 40) Negishi K, Noiri E, Doi K, Maeda-Mamiya R, Sugaya T, Portilla D, et al. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am J Pathol* 2009;174:1154-9.
- 41) Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I, Moore P, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2008;73:465-72.
- 42) Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamijo A, et al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2894-902.
- 43) Kato K, Sato N, Yamamoto T, Iwasaki YK, Tanaka K, Mizuno K. Valuable markers for contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization. *Circ J* 2008;72:1499-505.
- 44) Fine LG, Bandyopadhyay D, Norman JT. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney Int Suppl* 2000;75:S22-6.
- 45) Kang DH, Kanellis J, Hugo C, Truong L, Anderson S, Kerjaschki D, et al. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:806-16.
- 46) Noiri E, Tsukahara H. Parameters for measurement of oxidative stress in diabetes mellitus: applicability of enzyme-linked immunosorbent assay for clinical evaluation. *J Investig Med* 2005;53:167-75.
- 47) Liu KD, Altmann C, Smits G, Krawczeski CD, Edelstein CL, Devarajan P, et al. Serum interleukin-6 and interleukin-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict

- prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study. *Crit Care* 2009;13:R104.
- 48) Kwon O, Molitoris BA, Pescovitz M, Kelly KJ. Urinary actin, interleukin-6, and interleukin-8 may predict sustained ARF after ischemic injury in renal allografts. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1074-87.
- 49) Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1832-43.
- 50) Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:543-51.
- 51) Gibey R, Dupond JL, Alber D, Leconte des Floris R, Henry JC. Predictive value of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), alanine-aminopeptidase (AAP) and beta-2-microglobulin (beta 2M) in evaluating nephrotoxicity of gentamicin. *Clin Chim Acta* 1981;116:25-34.
- 52) Basile DP, Fredrich K, Weihrauch D, Hattan N, Chilian WM. Angiostatin and matrix metalloprotease expression following ischemic acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F893-902.
- 53) Hatipoglu S, Sevketoglu E, Gedikbasi A, Yilmaz A, Kiyak A, Mulazimoglu M, et al. Urinary MMP-9/NGAL complex in children with acute cystitis. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1263-8.
- 54) Muramatsu Y, Tsujie M, Kohda Y, Pham B, Perantoni AO, Zhao H, et al. Early detection of cysteine rich protein 61 (CYR61, CCN1) in urine following renal ischemic reperfusion injury. *Kidney Int* 2002;62:1601-10.
- 55) du Cheyron D, Daubin C, Poggioli J, Ramackers M, Houillier P, Charbonneau P, et al. Urinary measurement of Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 (NHE3) protein as new marker of tubule injury in critically ill patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2003;42:497-506.