

- patients with chronic kidney disease[J]. *J Nephrol*, 2011, 24(2):177-184.
- [19] Kim JY, Bae YH, Bae MK, et al. Visfatin through STAT3 activation enhances IL-6 expression that promotes endothelial angiogenesis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(11):1759-1767.
- [20] Wang P, Xu TY, Guan YF, et al. Perivascular adipose tissue derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(2):370-380.
- [21] Adya R, Tan BK, Punj A, et al. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signal ling pathways: novel insights into visfatin induced angiogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 78(2):356-365.
- [22] Lovren F, Pan Y, Shukla PC, et al. Visfatin activates eNOS via Akt and MAP kinases and improves endothelial cell function and angiogenesis in vitro and in vivo: translational implications for atherosclerosis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(6):E1440-1449.
- [23] Borradaile NM, Pickering JG. Nicotinamide phosphoribosyltransferase imparts human endothelial cells with extended replicative lifespan and enhanced angiogenic capacity in a high glucose environment[J]. *Aging Cell*, 2009, 8(2):100-112.
- [24] Loeffler I, Liebisch M, Wolf G. Collagen VIII influences epithelial phenotypic changes in experimental diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303(5): F733-F745.
- [25] Romero M, Ortega A. Parathyroid hormone-related protein induces hypertrophy in podocytes via TGF-beta(1) and p27(Kip1): implications for diabetic nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(8):2447-2457.
- [26] 王学智, 邢冰, 柴国祿. 糖尿病肾病患者血清内脂素与肾素血管紧张素系统的关系[J]. *黑龙江医药杂志*, 2011, 34(3):45-46.
- [27] Saris JA, Kroon F. Functional importance of angiotensin converting enzyme-dependent in situ angiotensin II generation in the human forearm[J]. *Hypertension*, 2000, 35(1):86-89.
- [28] Segawa K, Fukuhara A, Hosogai N, et al. Visfatin in adipocytes is upregulated by hypoxia through HIF1 alpha-dependent mechanism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 349(3):875-882.
- [29] Revolt JR, Grimm AA, Imai S. The regulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis by Nampt/PBEF/visfatin in mammals[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2007, 23(2):164-170.

(收稿日期:2014-09-28 修回日期:2015-02-17)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.15.047

Klotho 在肾脏损伤疾病中的作用研究进展

赵洪刚 综述, 张遵城 审校

(天津医科大学第二医院核医学科 300210)

[关键词] Klotho; 急性肾损伤; 慢性肾脏病; 高磷血症; 血管钙化

[中图分类号] R692

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)15-2139-04

虽然经过长期的发展,目前急慢性肾脏病的肾脏替代治疗有了很大的提高,挽救很多人的生命,但是对疾病进展的研究却收效甚微。在积极对肾脏病进行一级、二级预防的同时,也不断增加对肾脏保护性的研究。肾脏保护性因子 Klotho 基因最初在小鼠模型中被发现。因其表达增高能够延缓衰老,延长生命,所以就希腊神话中掌管人生命女神 Klotho 的名字命名。在对 Klotho 的研究过程中人们逐渐发现,其在调整机体磷代谢中也起到重要作用。特别是近几年的研究发现,血磷和病死率之间存在密切的关系,钙磷失衡导致的血管钙化是心血管疾病独立的强危险因素^[1],甚至认为磷在循环过程中可能对机体起到毒性作用。而 Klotho 的作用也逐渐得到人们的重视。近年发现, Klotho 不仅能作为肾损伤的标志物,减缓肾脏损伤促进修复,而且可能在软组织钙化中起到保护性作用。目前的研究更倾向于认为,膜外的磷对细胞有毒性作用,而尿磷的排泄减少可能会导致机体的早熟和衰老^[2]。本文将对其在磷代谢、减缓肾损伤和减少软组织钙化中的作用进行综述。

1 成纤维细胞生长因子-23(fibroblast growth factor-23, FGF-23)和 Klotho 在机体磷代谢中的作用

高血磷现象普遍存在于慢性肾脏病终末期,由其所带来的并发症严重影响患者的生活质量。对于高血磷一种可能的解释为矫枉过正(trade-off theory)理论,即随着肾功能的下降,导致磷潴留,最终导致低钙血症和甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)增高。FGF-23 在磷代谢中起到重要作用,并可以作用于 1- α 羟化酶,影响血钙的代谢。在慢性肾脏病进展的过程中,血磷的调节不仅依靠 FGF-23,还需要 Klotho 的参与,二者不可或缺。故在钙磷代谢研究中常把二者结合起来。

FGF-23 来自成纤维细胞生长因子(FGFs)家族。FGFs 家族由包括 120 个高保守氨基酸残基和多变的 N 末端和 C 末端残基组成。通过分析得知,人类的 FGFs 有 7 个亚家族。其中的 FGF-23 主要调节血磷和 1,25(OH)₂VitD₃ 在体内的平衡。

FGF-23 主要由成骨细胞和骨细胞合成。共有 251 个氨基酸,相对分子质量为 26×10^3 。FGF-23 包括氨基末端信号肽

(1~24 残基)、FGF-23 样序列(25~180 残基)及其他 FGF 亚家族成员不同的羧基末端延长序列(181~251 残基)。在 FGF-23 分子的氨基末端具有 FGF 受体结合位点,羧基末端具有 Klotho 蛋白的结合位点,这是 FGF-23 行使其功能的分子结构基础。健康人循环中 FGF-23 半衰期为 58 min。有研究发现^[3] FGF-23 的增加是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)预后不良的表现。ArMORR 研究提示^[4], FGF-23 水平升高是维持性血液透析患者一年生存时间的独立危险因素。较血磷而言是更强有力的病死率预测因子。

Klotho 在人体中有两种存在形式:膜型和游离型。膜型主要表达于近端肾小管上皮细胞,为激素受体,主要功能为调节磷排泄和合成活性维生素 D。游离型 Klotho 作为体液因子,在机体中起到多样化作用,如抑制生长因子信号、减缓氧化应激、调节离子通道和载体等。1997 年由 Kuro 等^[5]发现。其为 130×10^3 的跨膜 β 葡萄糖醛酸酶,能水解类固醇 β 葡萄糖醛酸。有研究发现,基因敲除 Klotho 的大鼠,表现为老化加速和动脉粥样硬化^[1]。现在已经证实, Klotho 和 FGF-R 复合体较 Klotho 和 FGF-23-R,对 FGF-23 具有更高的亲和力。也就是说, FGF-23 通过依赖 Klotho 的 FGF 受体结合发挥生物学效应。研究证实, FGF-R 分布广泛,但是膜性 Klotho 仅表达于肾小管上皮细胞、甲状旁腺和脉络丛等处,这种分布特点决定了 FGF-23 的作用具有组织选择性。而游离型 Klotho 则可以在不依赖 FGF-23 的情况下在机体中发挥多样化的作用。游离型 Klotho 可以通过肾小管远端内皮细胞 TRPV5 的表达而限制钙离子的重吸收。其可能在磷的代谢中起到一定的作用。

FGF-23 能促进尿磷排泄。其作用机制为:肾脏主要通过近端肾小管细胞刷状缘上的钠-磷协同转运蛋白 II (Na-Pi II) 调节尿磷的重吸收。其中起作用的主要是钠-磷协同转运蛋白 II a (Na-Pi II a),另有近 1/3 的尿磷的重吸收是通过钠磷协同蛋白 II c (Na-Pi II c)。FGF-23 通过调节近端肾小管 Na-Pi II a (也可能示 Na-Pi II c) 的表达下降,实现对尿磷的调节。过度表达 FGF-23 的大鼠肾脏 Na-Pi 协同蛋白表达下降,尿磷排泄增加,而 FGF-23 失活小鼠则表现为高磷血症。此外, FGF-23 还可通过 VitD 依赖途径,降低小肠 Na-Pi II b 的活性,减少胃肠道对磷的重吸收^[6]。

增加或限制磷的摄入、口服磷结合剂均可影响血清 FGF-23 的水平。研究发现 FGF-23 可抑制 $1-\alpha$ 羟化酶,使 $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ 生成减少、分解加速,此种情况说明,其对维持血磷的长期稳定可能发挥重要作用。而血 PTH 对血磷的反应较为迅速,可能主要负责短期血磷的调节。

CKD 患者随着肾脏清除率的下降, FGF-23 水平逐渐增加。但是研究发现合成明显增加才是 FGF-23 血清水平升高的主要原因。这可能是患者肾单位减少导致磷排泄不足的生理性代偿机制。FGF-23 的增高可增加尿磷的排泄,并可通过抑制 $1-\alpha$ 羟化酶而间接使 $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ 合成下降,减少胃肠道对磷的吸收。在肾功能不全早期,在一定的肾单位下, FGF-23 的过度分泌可使血磷在相当长的时间里维持在正常范围。Hsieh 等^[8]发现, CKD 患者中 Klotho 表达下降,导致 FGF-23 的功能不能充分的发挥。这也是 FGF-23 代偿性增加的因素。有人测量,在 CKD5 期, FGF-23 水平可达到健康人的 100 倍以上^[7]。

2 急性肾损伤中 Klotho 的变化规律

急性肾损伤的主要病因为中毒和缺血缺氧。在对急性肾损伤的研究中^[9],逐渐发现在急性肾损伤时 Klotho 水平

下降。其可能与单核细胞趋化因子-1 在急性肾损伤中起缓和和保护性作用有关。Klotho 具有细胞保护作用,主要表现在能够抵御氧化应激和缺血再灌注损伤。血清 Klotho 水平是预测残余肾功能和肾脏清除磷能力的指标^[10]。衰老、肾脏病、氧化应激之间具有相似性且关系密切^[11-12]。

氧化应激、缺血再灌注损伤和血压升高能够导致急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。国外有研究观察到, Klotho 蛋白水平在肾脏和肾脏细胞株中的表达减少。在慢性肾脏病和相关的动物模型中,均检测到 Klotho 水平减低^[13]。肾脏为膜型 Klotho 的主要表达器官,因此在肾脏受到严重损伤时, Klotho 表达减低。但是至今尚没有急性肾损伤的相关数据。最近国外有报道^[14],提示在啮齿类动物 AKI 时血液、肾脏和尿液中, Klotho 蛋白均有急剧的下降,而且在肾脏修复后能够完全恢复。这种现象提示 AKI 时, Klotho 处于低水平状态。AKI 时 Klotho 急剧减少的机制尚不清楚。研究结果显示,在 Klotho 急剧减少时, Klotho mRNA 减少的幅度并不大,而且 Klotho 的转运 RNA 仅下降 50%,而且 Klotho 的减少早于其他的肾损伤标志物。实验发现^[15],在培养细胞株出现氧化应激时, Klotho mRNA 和 Klotho 蛋白均明显减少。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和干扰素- γ (interferon- γ , INF- γ)能够减少 Klotho mRNA 和 Klotho 蛋白^[16]。但是,在 AKI 中,是不是 TNF 和 INF- γ 的作用降低了 Klotho mRNA 和 Klotho 蛋白尚不明确^[17]。

AKI 如何进展为 CKD 和 CKD 过程中如何合并 AKI 的机制尚不明确。目前有多种学说解释这个慢性的不可逆的病理过程。终末期肾病的患者和试验动物,其肾脏中的 Klotho 水平均是降低的,但是在他们的血液和尿液中,也存在 Klotho 水平的下降。重要的是, Klotho 的减少在 CKD 的第 1 期和第 2 期就已经出现,在啮齿类动物和人类中其下降的程度与肾小球滤过率呈正相关。尿液中的 Klotho 含量是 CKD 病程变化非常敏感的指标,而且其下降与肾功能下降是平衡的。Klotho 在 AKI 和 CKD 中的下降的机制有待于研究,其可能对阻断和延缓肾脏病进展的治疗起到一定作用。

3 Klotho 对肾脏保护的机制

肾脏为非可再生器官,而且在 CKD 进展过程中,目前尚无有效的阻止肾功能继续恶化的方法,这让肾脏的保护显得尤为重要。Hu 和他的团队完成了含有不同浓度 Klotho 的 AKI 和 CKD 的小鼠模型的建立^[18]。低水平组为杂合子, $Kl^{+/-}$;对照组为正常表达;高水平组为转基因制备高表达 Klotho 和 Tg-Kl。在 AKI 模型中,低表达组 $Kl^{+/-}$ 小鼠,血清中的 Klotho 为低表达,尿和肾脏中的为常规水平。此组最终导致了严重的肾脏病。相反在高表达组,由于血清、肾脏和尿中的 Klotho 水平相对于其他两组高,故对缺血再灌注损伤有较强的抵抗力。这些现象表明, Klotho 减少加重了 AKI 的损伤,而其高表达则减弱了 AKI 的损伤。HU 和他的团队^[14]在肾损伤 30~60 min 后,将重组的 Klotho 蛋白注入肾损伤的动物体内,结果观察到肾脏组织和功能的损伤均减弱。此类研究具有重要的临床价值。

肾脏替代治疗目前仍然是 AKI 的主要治疗手段^[19]。但是此治疗并没有明显缩短 AKI 的病程,而强化治疗方案也并没有增加存活率和改善远期预后。从长远来看^[20],应用 Klotho 减少肾单位的损伤,促进肾脏恢复是治疗新思路。Klotho 保护肾脏免受损伤的具体机制尚不得而知,而抗氧化、抗吞噬、促进血管增生在其中可能起到重要的作用。

除了 AKI, 还应该注意 CKD 患者 Klotho 的水平也减少。目前已经有不同的实验室采用不同的实验动物模型, 均得到了相同的 Klotho 保护肾功能的结论。通过病毒导入 Klotho 基因的动物, 更好维持肾脏的功能, 减少尿蛋白, 而且降低了血管紧张素 II 对肾小管间质的改变^[21]。在免疫相关的肾小球肾炎中, 通过病毒导入 Klotho 基因, 使之高表达, 能够抵御氧化应激, 减少肾脏损伤, 提高患者的生存率。还有研究发现, 在自发性高血压大鼠中, 通过病毒导入高表达 Klotho 基因, 有降低血压, 改善肾脏组织, 抑制氧化的作用。

采用 CKD 大鼠制备单侧肾脏切除加对侧肾脏缺血再灌注损伤模型, 结果 $Kl^{+/-}$ CKD 大鼠存在高血压、贫血、肌酐清除率下降、蛋白尿、严重的肾间质纤维化和肾小球硬化。相反, 在 Tg-KICKD 大鼠中, 所有的改变均有不同程度的减弱^[22]。所以, 通过这个试验, 可以认为 Klotho 在动物中为肾脏保护因子。

4 Klotho 对机体软组织的钙化调节

低钙血症和移位钙化在 CKD 患者中比较常见, 且多为高磷血症导致。比如甲状旁腺功能亢进、骨矿物质钙化不良、心血管钙化等。调节血磷水平可以有效改善所有这些病变。CKD 相关的血管钙化在 $Kl^{-/-}$ 和 WT 小鼠中表现明显, 但是在 Tg-Kl 小鼠中, 这些病理变化均消失。表明 Klotho 能够阻止异位钙化的发生^[23]。Klotho 具有调节血管内皮细胞功能和松弛脉管系统的作用。

在 $Kl^{-/-}$ 和 WT 小鼠各个器官中均有严重的钙化, 而在 Tg-Kl 小鼠模型中钙化非常少甚至没有。同时还观察到, 在 WT 小鼠中甲状旁腺激素水平高, 在 Tg-Kl 小鼠中则相对较低。相对稳定的 Klotho 水平能够减少周围软组织的钙化。

血管钙化的另一个决定性因素为血清磷的浓度。 $Kl^{-/-}$ 和 WT 小鼠的血清中均含有较高浓度的磷, 而相反在 Tg-Kl 小鼠中却很少有表现为高磷血症。既然 Klotho 为重要的血磷调节剂, 那么另外一个可能机制是, 其可能是通过增加尿中磷的排出量, 降低血磷浓度来减少软组织钙化。

对于血清磷和血肌酐相同的条件下, Tg-Kl 小鼠软组织钙化的程度最轻, $Kl^{-/-}$ 小鼠的钙化程度最重, 而 WT 小鼠居中。仅仅通过不同的 Klotho 的浓度来确定异位钙化的严重程度是不足的, 血清磷和血肌酐水平一样也起到了重要的作用。这种现象说明, Klotho 可以直接保护软组织对抗钙化, 且这种作用不依赖肾脏对尿磷的调节和其对肾小球滤过率的保护性作用。那么, Klotho 作用于脉管系统的机制是什么?

Na-Pi 联合转运蛋白(主要包括 Pit1 和 Pit2)是血磷流入脉管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)的主要载体, 且是血管钙化的主要元凶。正向调节剂 Runx2(成骨细胞标志物), 负向调节剂 SM22(平滑肌细胞的收缩标志物)在血管钙化中均能监测到。在 $Kl^{-/-}$ 小鼠动物模型中, Pit1、Pit2 和 Runx2 表达增加而 SM22 表达减少。相反, Klotho 过度表达的结果相反^[23-24]。Klotho 可能控制着平滑肌细胞的分化和去分化。在 Klotho 减少时, CKD 表现为相同的表型, CKD 的所导致的各种症状可以被 Klotho 阻断。体内实验的一个缺点是, 不能提供 Klotho 直接作用于磷转运蛋白和血管平滑肌细胞分化的机制。

在体外生长的血管平滑肌细胞中, Klotho 能够作用于 Na-Pi 联合蛋白阻止磷的转入, 减低高血磷导致的矿化作用。重组的 Klotho 能够逆转高磷所致的高表达的 Runx2 和低表达的 SM22, 表明 Klotho 能够直接阻止磷所导致去分化。数据表

明, Klotho 能够通过 3 种机制发挥作用: 增加尿磷排泄、保护肾功能、直接作用于血管平滑肌细胞^[25-26]。

5 总 结

总之, 肾功能损伤、修复与 Klotho 有着重要的关系。AKI 可以伴随 Klotho 的减少, 而 CKD 也存在 Klotho 缺乏。Klotho 不仅仅是肾脏疾病的蛋白标志物, 而且其急剧减少打乱了 CKD 患者的矿物质代谢和血管钙化平衡。在 AKI 和 CKD 中早期应用外源性 Klotho 蛋白能够提高肾功能的恢复, 提高患者的生存率。Klotho 在肾脏病中至少起到两重作用, (1) 可以作为肾脏疾病早期敏感的生物学标志物。(2) 应用外源性 Klotho 能够通过减少损伤和促进恢复起到治疗作用。而对于 CKD 则可以减缓肾脏病的进展和减少并发症。

参考文献

- [1] Rodrigo BO, Hirokazu O, Andrea E, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: a review[J]. J Bras Nefrol, 2013, 35(2):147-161.
- [2] Kuro-o M. Klotho, phosphate and FGF-23 in ageing and disturbed mineral metabolism[J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 7(18):1010-1038.
- [3] Khosravi A, Culter CM, Kelly MH, et al. Determination of the elimination half-life of fibroblast growth factor-23[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(6):2374-2377.
- [4] Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor23 and mortality among patients undergoing hemodialysis[J]. N Engl J Med, 2008, 359(6):584-592.
- [5] Kuro-o M. A potential link between phosphate and aging-lessons from Klotho-deficient mice[J]. Mech Ageing Dev, 2010, 131(4):270-275.
- [6] Baum M, Schiavi S, Dwarakanath V, et al. Effect of fibroblast growth factor-23 on phosphate transport in proximal tubules[J]. Kidney Int, 2005, 68(3):1148-1153.
- [7] Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis[J]. Kidney Int, 2004, 65(5):1943-1946.
- [8] Hsieh CC, Kuro-o M, Rosenblatt KP, et al. The ASK1-Signalosome regulates p38 MAPK activity in response to levels of endogenous oxidative stress in the Klotho mouse models of aging[J]. Aging (Albany NY), 2010, 2(9):597-611.
- [9] Munshi R, Johnson A, Siew ED, et al. MCP-1 gene activation marks acute kidney injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(1):165-175.
- [10] Golembiewska E, Safranow K, Kabat-Koperska J, et al. Serum soluble Klotho protein level is associated with residual diuresis in incident peritoneal dialysis patients. [J]. Acta Biochim Pol, 2013, 60(2):191-194.
- [11] Papaconstantinou J. Insulin/IGF-1 and ROS signaling pathway cross-talk in aging and longevity determination [J]. Mol Cell Endocrinol, 2009, 299(1):89-100.
- [12] Tiwari AK, Prasad P, B KT, et al. Oxidative stress pathway genes and chronic renal insufficiency in Asian Indians with type 2 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2009, 23(2):102-111.

- [13] Mitula I, Golembiewska E, Ciechanowski K, et al. FGF-23 and Klotho protein - new markers in chronic kidney disease? [J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2013, 34(202): 235-238.
- [14] Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective[J]. *Kidney Int*, 2010, 78(12): 1240-1251.
- [15] Mitobe M, Yoshida T, Sugiura H, et al. Oxidative stress decreases klotho expression in a mouse kidney cell line [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2005, 101(1): e67-e74.
- [16] Thurston RD, Larmonier CB, Majewski PM, et al. Tumor necrosis factor and interferon-gamma down-regulate Klotho in mice with colitis[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(4): 1384-1394.
- [17] O'Neill WC, Sigrist MK, McIntyre CW. Plasma pyrophosphate and vascular calcification in chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(1): 187-191.
- [18] Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective[J]. *Kidney Int*, 2010, 78(12): 1240-1251.
- [19] Sugiura H, Yoshida T, Mitobe M, et al. Klotho reduces apoptosis in experimental ischaemic acute kidney injury via HSP-70[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(1): 60-68.
- [20] Stevens LA, Li S, Wang C, et al. Prevalence of CKD and comorbid illness in elderly patients in the United States: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP)[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(3 Suppl 2): S23-S33.
- [21] Thurston RD, Larmonier CB, Majewski PM, et al. Tumor necrosis factor and interferon-gamma down-regulate Klotho in mice with colitis[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(4): 1384-1394.
- [22] Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule[J]. *FASEB J*, 2010, 24(9): 3438-3450.
- [23] Yu J, Deng M, Zhao J, et al. Decreased expression of klotho gene in uremic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1): 261-266.
- [24] Fon Tacer K, Bookout AL, Ding X, et al. Research resource: Comprehensive expression atlas of the fibroblast growth factor system in adult mouse[J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(10): 2050-2064.
- [25] Thakar CV, Quate-Operacz M, Leonard AC, et al. Outcomes of hemodialysis patients in a longterm care hospital setting: a single-center study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(2): 300-306.
- [26] Gordon PL, Frassetto LA. Management of osteoporosis in CKD stages 3 to 5 [J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(5): 941-956.

(收稿日期: 2014-11-08 修回日期: 2015-02-21)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.15.048

颅脑钝性损伤的生物力学研究进展

喻永敏^{1,2,4}, 刘振江^{1,4}, 李奎³, 尹志勇^{2,3,△}

(1. 重庆市公安局物证鉴定中心 400021; 2. 重庆理工大学 400050; 3. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所, 重庆 400042; 4. 重庆市刑事侦查工程技术研究中心 400021)

[关键词] 颅脑损伤; 生物力学; 研究进展

[中图分类号] R651.1+5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)15-2142-04

颅脑损伤是法医学鉴定的难点, 分析颅脑损伤的损伤机制主要依赖于经验积累, 没有具体化的标准。传统的颅脑损伤的研究多数为流行病学调查及动物实验, 技术手段单一, 而随着生物力学与相关技术的发展, 利用生物力学的相关技术研究颅脑损伤成为可能。法医学、生物力学、有限元方法的有机结合, 开拓了法医学研究的新思路、新方法, 必将促进颅脑损伤机制的研究, 进而推动颅脑损伤的法医学鉴定向前发展, 为建立颅脑损伤的量化标准提供理论基础。

1 颅脑损伤的范畴

颅脑损伤是最常见的机械性损伤, 就人体损伤部位而言, 颅脑损伤无论是作为损伤类型还是死亡原因, 在凶杀案件和道路交通事故中均占首位^[1]。当暴力直接或间接作用于头部时引起头皮、颅骨或大脑的损伤。暴力作用的方式不同, 颅脑损

伤的严重程度不同, 致伤工具的不同, 颅脑损伤的形态表现也不尽相同。当暴力作用于头部时, 头部作为一个整体共同承受暴力的作用。但由于暴力的性质不同, 力的大小不同, 力的加速、减速、挤压、牵拉等作用方式不同, 及作用于头部的部位不同, 可通过不同的机制引起头皮、颅骨及脑的损伤, 损伤可出现于某一组织结构的某一部位, 也可同时出现于多种组织结构的多个部位。此外, 直接暴力作用于头部、间接暴力沿组织传导至头部, 亦可引起颅脑损伤。正是由于颅脑损伤的多样性, 一直以来就是实验研究的重点, 且颅脑损伤的损伤机制研究更是难点。影响颅脑损伤的因素很多, 包括暴力种类、作用力大小和方向、作用次数、致伤物的形状、受伤时的体位以及颅脑自身组织结构特点等。国内外关于颅脑损伤的成伤机制的研究主要为个案分析和经验总结^[2-3], 结合动物实验可以在某些方面有