

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.01.042

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240830.1316.002\(2024-09-02\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240830.1316.002(2024-09-02))

脓毒症相关急性肾损伤病理机制及生物标志物的研究进展*

杨洋¹, 唐雯², 郭竣甯², 肖东^{2△}

(1. 新疆医科大学研究生学院, 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院, 乌鲁木齐 830000)

[摘要] 脓毒症是导致重症患者发生急性肾损伤(AKI)的主要原因之一,约40%的脓症患者发生AKI。脓毒症相关急性肾损伤(SA-AKI)发病机制复杂,可能涉及血流动力学、炎症和免疫等多种机制,与无AKI的脓症患者相比,SA-AKI患者预后更差,住院时间更长,并发症更多,然而目前仍缺乏对SA-AKI早期识别和防治的有效手段。研究发现,新的生物标志物可更灵敏地诊断SA-AKI。该文就SA-AKI病理生理学的最新进展进行讨论,总结近年来诊断AKI的功能性、损伤性和应激性标志物,归纳其预测AKI发生的准确性与局限性,并探讨在辅助诊断和指导治疗方面的潜力,以期尽早识别SA-AKI患者,推动个体化治疗,改善患者预后。

[关键词] 脓毒症;急性肾损伤;生物标志物;病理生理;脓毒症相关急性肾损伤

[中图分类号] R459.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)01-0231-06

Research progress in pathological mechanism and biomarkers of sepsis-associated acute kidney injury*

YANG Yang¹, TANG Wen², GUO Junchuan², XIAO Dong^{2△}

(1. Graduate School, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

[Abstract] Sepsis is one of the main causes leading to acute kidney injury (AKI) occurrence in critically ill patients, and about 40% of the patients with sepsis develop AKI. The pathophysiology of sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) is complex, possibly involving the many mechanisms such as hemodynamics, inflammation and immunity. The patients with SA-AKI have a poorer prognosis, longer hospital stay and more complications compared to those without AKI. However, there is still a lack of effective means for early identification, prevention and treatment of SA-AKI. Studies have found that new biomarkers may diagnose SA-AKI more sensitively. This paper discusses the latest progress in SA-AKI pathophysiology, summarizes the functional, traumatic and stress markers in diagnosing AKI in recent years, their accuracy and limitation for predicting AKI occurrence, and investigates their potential for the assisted diagnosis and treatment guidance in order to identify the patients with SA-AKI as early as possible and promote the individualized treatment to improve the prognosis of the patients.

[Key words] sepsis; acute kidney injury; biomarkers; pathophysiology; sepsis-associated acute kidney injury

脓毒症(sepsis)被定义为因感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍,其本质仍然是炎症介导的宿主自身免疫损伤,在世界范围内造成了沉重的医疗和经济负担^[1]。急性肾损伤(AKI)是指肾功能突然下降,肾小球滤过减少,最终导致血肌酐水平升高。在ICU中高达50%的脓毒症发作伴有AKI,这类患者单独增加了死亡率和住院时间^[2]。第28届急性疾病质量倡议(ADQI)工作组结合了Sepsis3.0标准定义的脓毒症和肾脏疾病改善总体结局(KDIGO)标准定义的AKI,将诊断为脓毒症的患者7

d内发生的AKI称为脓毒症相关急性肾损伤(SA-AKI)^[3]。最新研究表明,SA-AKI的病理机制可能与炎症的级联反应、血流动力学改变、细胞反应异常有关,一些间接原因如肾毒性药物、高氯血症也可导致SA-AKI的发生^[3-4]。脓症患者存在肌肉消耗导致肌酐生成减少、液体复苏等干扰肌酐水平的因素,因此基于血肌酐和肾小球滤过率诊断标准不能灵敏地提示早期AKI,难以阻断疾病进展^[5]。考虑到这些局限性,在AKI的早期检测方面,人们将注意力集中在新的生物标志物上,SA-AKI的生物标志物根据作用

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01C156)。△ 通信作者,E-mail:xiao1972dong@163.com。

机制可分为功能性标志物、损伤性标志物、应激性标志物和相关生物标志物^[6]。尽管这些生物标志物已被研究用于预测 SA-AKI 的进展或肾脏康复情况,但直至现在并无类似于心肌肌钙蛋白的理想生物标志物能准确诊断 SA-AKI 的发生或区分其表型^[6-7]。故本文归纳了 SA-AKI 的病理生理机制及新的生物标志物,评价它们在辅助诊断、理解病理生理和指导治疗方面的作用。

1 SA-AKI 机制新进展

1.1 炎症反应与代谢编程的作用

炎症在 SA-AKI 中的特点是会过度激活人体的特异性免疫和非特异性免疫,从而使免疫功能失调,导致“免疫瘫痪”,非特异性免疫启动信号级联反应,导致促炎症细胞因子、干扰素和下游效应物的形成,并促进特异性免疫反应的发生^[8]。SA-AKI 发生时通过损伤相关分子模式分子(DAMPs)和病原体相关分子模式分子(PAMPs)激活了位于肾小管的 Toll 样受体(TLR)-2 和 TLR-4,释放了白细胞介素(IL)-1 α 、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎症细胞因子,进而导致炎症级联反应发生^[9]。此外,脓毒症患者还会激活免疫细胞的代谢重编程,引起过度炎症和免疫抑制,过度的炎症反应会使能量需求增加,机体发生了从氧化磷酸化到糖酵解的转变,代谢转变代表了一种保护性的适应性反应,可以增强对感染的耐受性并减少细胞损伤,但在后期会进一步加重肾脏损伤^[1,10]。

1.2 血流动力学改变

SA-AKI 的大血管和微血管功能障碍同样参与了 SA-AKI 的发病机制^[3]。组织灌注不足导致 SA-AKI 存在争议,但肾小球滤过率下降引起的大血管功能改变仍然是 SA-AKI 治疗的基石^[11]。已有研究表明,脓毒症会引发肾血流量的重新分配,从而导致肾脏皮质相对灌注不足和髓质溢流,通过恢复平均动脉压可以改善尿量和肾脏功能,但肾脏损害后尿量减少往往导致体液超载,需要连续性肾脏替代治疗(CRRT)维持正容积平衡^[12]。除了大循环改变外,微循环功能障碍在 SA-AKI 的发展中同样重要,其发生涉及内皮细胞损伤、肾素-血管紧张素系统(RAS)激活、凝血功能障碍等机制,这些会导致微血管内血流速度降低,促进炎症反应,形成微血栓,微循环受损后会导致肾内灌注再分布,使得肾髓质和肾皮质血流分布异常,组织氧合减少,引发氧化应激和炎症的恶性循环^[13]。因此,这些区域的局部缺氧也会加剧肾小管细胞炎症和代谢相关的失调。

1.3 细胞死亡

1.3.1 细胞凋亡

细胞凋亡是一种程序性细胞死亡,由 caspase 级联介导,将肾小管上皮细胞和肾小球源性内皮细胞暴露于细菌脂多糖和 TNF- α 水平升高的环境中,Fas

mRNA 和 Fas 相关死亡结构域蛋白等促凋亡介质的表达上调,而抗凋亡蛋白 Bcl-X1 的表达下调,提示肾功能障碍与 Fas 和 caspase 介导的炎症细胞因子和脂多糖引起的小管细胞的凋亡的有关^[14]。在 SA-AKI 中,miR-16-5p 可通过调节 CUL3 诱导 WNK4 泛素化,从而破坏肾脏重吸收和分泌的平衡,同时 miR-16-5p 也诱导巨噬细胞活化,促进 SA-AKI 的进展^[15]。

1.3.2 细胞焦亡

细胞焦亡是一种炎症型的溶解性程序性细胞死亡,可通过 caspase-1 依赖的经典途径和 caspase-4/5/11 依赖的非经典途径激活,在 caspase 激活后,引起坏死和炎症细胞因子的释放,包括 IL-1 β 和 IL-18^[16]。在脓毒症小鼠模型中,PERK/ATF4/CHOP 信号通路的激活触发 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)/caspase-1 介导的焦亡因子的产生,导致脓毒症小鼠死亡率升高,通过降低 PERK/ATF4/CHOP 信号通路的表达,可以抑制 NLRP3 炎症小体的过度活化和 caspase-1 依赖性焦亡,从而改善其预后^[17]。

1.3.3 铁死亡

铁死亡是一种由于脂质过氧化物过度积累引起的谷胱甘肽代谢失调的细胞死亡方式,是器官损伤的主要因素,与细胞内的铁代谢和脂质稳态密切相关^[16]。研究发现,右美托咪定可通过 KEAP1 调节 GPX4 的降解减轻 SA-AKI 的肾小管铁死亡^[18]。

1.4 自噬体缺陷及线粒体功能障碍

自噬是一种溶酶体的降解过程,可循环利用细胞成分,包括蛋白、脂质和细胞器,因此对维持细胞稳态很重要^[19]。脓毒症发生时肾小管线粒体膜通透性改变,线粒体肿胀甚至破裂,线粒体内容物如活性氧(ROS)和促凋亡因子被释放到细胞质中,破坏细胞内结构并引起氧化应激和细胞死亡^[20]。同时,自噬被诱导以防止细胞自我毁灭,受损的细胞器,包括线粒体和毒素被隔离在所谓的自噬体中,随后被运送到溶酶体进行降解^[19-20]。研究发现,通过抑制 NOX4 可减少 ROS 的产生和核因子- κ B(NF- κ B)信号的激活从而抑制线粒体功能障碍、炎症和细胞凋亡进而减缓 SA-AKI^[21]。随着对分子机制研究的开展,自噬体可能成为未来 SA-AKI 治疗的新靶点。

1.5 RAS

脓毒症 RAS 的激活在疾病的进展中起着重要的作用,过度激活的 RAS 可进一步加重炎症反应,破坏体内平衡,其中肾脏和肺等器官最容易受到炎症反应的影响,从而导致功能障碍,AKI 作为脓毒症患者常见的并发症,与 RAS 水平升高有关,血管紧张素转换酶抑制剂和 ANG2 受体拮抗剂通常用于阻断 RAS^[22]。

2 SA-AKI 新型标志物

2.1 胱抑素 C

胱抑素 C 是一种由有核细胞产生的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,可抑制半胱氨酸蛋白酶的活性,与肌酐不同,胱抑素 C 是由肾小球过滤,然后在近端小管中被重吸收和代谢,尿胱抑素 C 升高可能提示肾小管损伤,可作为 AKI 的标志物;与血肌酐相比,血清胱抑素 C 对早期肾功能不全更敏感,尿胱抑素 C 对肾小管损伤可能有一定的检测价值^[23]。

2.2 血清脑啡肽原 119-159(PenKid)

PenKid 是一种相对分子质量为 5×10^3 的稳定脑啡肽分解产物,在肾小球滤过率降低的情况下在血液中积累,与脓毒症和心力衰竭患者的肾功能恶化及心脏手术并发的 AKI 死亡率相关。研究发现,SA-AKI 进行 CRRT 治疗 3 d 后,低水平的 PenKid 可以提前结束 CRRT 治疗[部分分布风险率(*SHR*) = 2.35, 95%*CI*: 1.45~3.81, $P < 0.001$],然后高水平的 PenKid 患者仍需持续的 CRRT 治疗(*SHR* = 0.46, 95%*CI*: 0.26~0.80, $P = 0.007$),同时 PenKid 在血肌酐正常的脓毒症患者中也是预测 AKI 进展程度的有效指标^[24]。

2.3 趋化因子 C-C-基元配件 14(CCL14)

CCL14 是主要由巨噬细胞和单核细胞产生,被认为在促进免疫细胞活性及调节包括肾脏在内的各种器官系统的炎症中发挥重要作用,与 AKI 持续性相关^[25]。最近研究发现,CCL14 水平升高可预测中度或重度心脏手术患者的持续性 AKI,曲线下面积(AUC)为 0.930(95%*CI*: 0.881~0.979)^[26]。后续研究表明,AKI 患者尿中 CCL14 水平明显升高,尿中 CCL14 水平升高与持续性 AKI 相关^[27]。

2.4 肾损伤分子-1(KIM-1)

KIM-1 是由近曲小管细胞表达的 I 型跨膜糖蛋白,在区分急性肾小管坏死与其他原因的 AKI 和慢性肾脏疾病方面具有潜在的作用^[28]。通常无肾脏疾病的患者无法检出 KIM-1,其数值会随着肾脏疾病进展而增加,KIM-1 与慢性肾脏病发展关联可能使其成为确定肾损伤的理想候选物,然而旨在确定 KIM-1 在 AKI 中的诊断能力的研究并不一致^[29]。SINKALA 等^[30]研究表明,KIM-1 的 AUC 较肌酐差,在其他研究中却有高于肌酐的诊断价值^[11,31]。

2.5 低分子量蛋白

2.5.1 $\alpha 1$ -微球蛋白($\alpha 1$ -MG)

$\alpha 1$ -MG 主要在肝脏中合成,血液中的 $\alpha 1$ -MG 以游离的 $\alpha 1$ -MG 和与 IgA 结合的 $\alpha 1$ -MG 存在,游离的 $\alpha 1$ -MG 可自由通过肾小球滤过膜,95%~99% 在肾近曲小管重吸收和代谢,少量从终尿排出;而结合型的 $\alpha 1$ -MG 则不易通过肾小球,尿液和血清中的 $\alpha 1$ -MG 升高多见于各种原因导致的肾小管重吸收障碍^[32]。研究发现,血清及尿液中 $\alpha 1$ -MG 的测定可作为反映肾小管重吸收功能受损的灵敏指标,清除自由基和结合游离血红素基团,保护肾脏免受损伤^[33]。

2.5.2 $\beta 2$ -微球蛋白($\beta 2$ -MG)

$\beta 2$ -MG 广泛存在于血清和尿液中,其小分子特性允许其自由穿过肾小球膜,肾小球功能紊乱会导致血中 $\beta 2$ -MG 上升,因此,血 $\beta 2$ -MG 水平是反映肾小球滤过功能的灵敏指标^[34]。尿 $\beta 2$ -MG 水平异常通常表明肾过滤或重吸收障碍,当肾小管重吸收功能发生障碍时,尿中 $\beta 2$ -MG 水平明显升高,称为肾小管性蛋白尿,因此检测尿 $\beta 2$ -MG 是诊断肾近曲小管损害灵敏且特异的指标^[35]。

2.5.3 视黄醇结合蛋白(RBP)

RBP 由肝脏合成,广泛分布于血液、尿液、脑脊液等体液中。尿液和血清中的 RBP 升高多见于各种原因所致的肾小球滤过功能损伤及肾小管重吸收障碍,因此检测血清 RBP 能早期帮助临床发现肾小球滤过功能损害^[36]。

2.6 L 型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)

L-FABP 是脂质结合蛋白超家族的一个相对分子质量为 14×10^3 的蛋白成员,L-FABP 结合脂肪酸并将其转运至线粒体和过氧化物酶体,为肾小管上皮细胞提供能量,尿 L-FABP 被发现与肾小管损伤相关,定量 L-FABP 分析适用于开腹手术围手术期早期 AKI 的预测,定性 L-FABP 分析的有助于排除 AKI 的风险,但其整体临床有效性有待进一步研究^[37]。

2.7 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)

NGAL 是一种重要的肾脏生长因子,可促进肾祖细胞向肾小管上皮细胞分化,尿 NGAL 可用于区分内源性 AKI 和肾性氮质血症。大量研究表明,尿液和血清 NGAL 水平是早期发现 SA-AKI 的高灵敏指标^[38]。目前对 SA-AKI 的研究主要集中在其早期诊断上,但缺乏对 SA-AKI 进展为慢性肾脏病的早期识别的关注。研究表明,NGAL 的持续升高与 AKI 后的持续性肾损害有关,从而促进 AKI 向慢性肾脏病的进展^[39]。因此,尿液和血清 NGAL 水平有望作为 SA-AKI 进展为慢性肾脏病的早期预警的潜在标志物。

2.8 金属蛋白酶 2 组织抑制剂和胰岛素样生长因子结合蛋白($[TIMP-2] \times [IGFBP7]$)

在危重患者中, $[TIMP-2] \times [IGFBP7]$ 能够导致 G_1 细胞周期阻滞以防止进一步的细胞损伤,这被认为是肾应激的信号,这一途径与肾小管缺血和脓毒症引起的 AKI 发病机制有关^[40]。进一步研究发现, $[TIMP-2] \times [IGFBP7]$ 可准确预测高危和心脏手术患者 AKI 的发展,与 NGAL 和 IL-18 相比,其预测能力不受非器官功能障碍的影响,这使得它在容易受到混杂因素影响的情况下具有更有利的前景^[41]。

2.9 可溶性白细胞分化抗原 14(Presepsin)

在脓毒症患者中,Presepsin 相比降钙素原(PCT)和 C-反应蛋白,它能更早在血浆中升高,用免疫分析方法可在 17 min 内进行评估,因此更适用于紧急的

床旁评估,对于新生儿,Presepsin 具有高灵敏度和特异度,可作为确认或排除脓毒症的单一指标^[42]。

2.10 肾性心绞痛指数(RAI)

RAI 是一种来自儿科人群并在儿科人群中得到验证的指标,它有助于识别儿童 ICU 入院当天和入院后 3 d 发生严重 AKI 的风险,入院时患有 AKI 的患者也可以使用该工具进行分层^[43]。因此,它不仅有助于识别那些无 AKI 的患者是否有发展为严重 AKI 的风险,也有助于识别那些在 3 d 内将要发生严重 AKI 的患者。

2.11 肾阻力指数(RRI)

RRI 是由多普勒超声测量肾叶间动脉血流速度波形获得的,当有效循环血容量不足时,机体会代偿性收缩外周血管,因肾脏血管上的缩血管物质受体分布更有优势,肾血管在代偿时收缩更加明显,从而引起肾血管阻力增加,因此 RRI 的变化可相对反映外周及肾脏灌注情况,其数值较高提示肾脏血流灌注不足。RRI 目前被认为是一种早期快速识别 AKI 的无创方法,但血管顺应性和腹腔内压等许多生理因素会对其造成影响^[44-45]。

2.12 肝素结合蛋白(HBP)

HBP 可引起肾脏上皮细胞的炎症,可能是改变了肾小球滤过及肾小管的功能,其血清水平升高与 AKI 的发生具有相关性,在一项探讨 HBP 在 SA-AKI 潜在致病机制的研究中,SA-AKI 患者血清 HBP 水平明显高于脓毒症患者,且水平随着 AKI 程度的加重而升高,HBP 的截断值为 23.89 pg/mL,可用于 AKI 的诊断^[46]。

3 结语与展望

随着这一领域的研究不断拓展,每个生物标志物都有其独特的价值,这将赋予临床医生早期干预和潜在预防 AKI 及其并发症的能力。然而 SA-AKI 的发病机制较为复杂,原因是脓毒症与 AKI 之间的因果关系难以确定,脓毒症和 AKI 是多因素的临床疾病,具有复杂的病理生理,确切发生时间点往往是模糊的。同时,因为肾活检可能不适合 SA-AKI 危重患者,现有的病理生理学研究主要来自动物实验,可获得的 SA-AKI 的病理信息有限。尽管近年来对脓毒症发病机制的了解有了很大的提高,但要将这些新发现转化为临床治疗还有很长的路要走,SA-AKI 新的生物标志物为其诊断、分层、治疗提供了方向,但有些因为取样困难、价格昂贵、实验步骤复杂等原因,只有少数在日常临床中得到广泛应用。在实际临床环境中用于判断疾病严重程度或进行分层的生物标志物尚未被确定,当前的生物标志物是否能够充分确定表型,促进新疗法的转化仍需进一步临床研究。机器学习是人工智能的一个领域,它可以通过处理 SA-AKI 患者基线数据和相关实验室检测结果,发现有意义的信息模式,从而在其诊断和治疗中发挥作用,使用人

工智能来确定个性化的治疗策略也是未来的研究方向。

参考文献

- [1] LIU D, HUANG S Y, SUN J H, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1):56.
- [2] MONARD C, BIANCHI N, KELEVINA T, et al. Epidemiology and outcomes of early versus late septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective cohort study [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2024, 43(1):101332.
- [3] ZARBOCK A, NADIM M K, PICKKERS P, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th acute disease quality initiative workgroup [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(6):401-417.
- [4] CHANG Y M, CHOU Y T, KAN W C, et al. Sepsis and acute kidney injury: a review focusing on the bidirectional interplay [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16):9159.
- [5] PICKKERS P, DARMON M, HOSTE E, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(8):835-850.
- [6] ROSSITER A, LA A, KOYNER J L, et al. New biomarkers in acute kidney injury [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2024, 61(1):23-44.
- [7] SIEW E D. Do novel biomarkers have utility in the diagnosis and prognosis of AKI? Commentary [J]. *Kidney360*, 2023, 4(12):1670-1671.
- [8] LIAO C Y, LEI C Q, SHU H B. PCBP1 modulates the innate immune response by facilitating the binding of cGAS to DNA [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(10):2334-2343.
- [9] LUXEN M, ZWIERS P J, JONGMAN R M, et al. Sepsis induces heterogeneous transcription of coagulation- and inflammation-associated genes in renal microvasculature [J]. *Thromb Res*, 2024, 237:112-128.
- [10] WANG T, HUANG Y, ZHANG X, et al. Advances in metabolic reprogramming of renal tubular epithelial cells in sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Front Physiol*, 2024, 15:1329644.
- [11] KOUNATIDIS D, VALLIANOU N G, PSAL-LIDA S, et al. Sepsis-associated acute kidney

- injury; where are we now? [J]. *Medicina*, 2024,60(3):434.
- [12] LIU P, CAI X, ZHANG Y, et al. The clinical application of ultrasound for acute kidney injury during sepsis-from macroscopic to microscopic renal perfusion perspectives[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2023,49(9):2017-2024.
- [13] MÅRTENSSON J, BELLOMO R. Pathophysiology of septic acute kidney injury[J]. *Contrib Nephrol*, 2016,187:36-46.
- [14] PAN P, LIU X, WU L, et al. TREM-1 promoted apoptosis and inhibited autophagy in LPS-treated HK-2 cells through the NF- κ B pathway [J]. *Int J Med Sci*, 2021,18(1):8-17.
- [15] LI H, DUAN J, ZHANG T, et al. MiR-16-5p aggravates sepsis-associated acute kidney injury by inducing apoptosis[J]. *Ren Fail*, 2024,46(1):2322688.
- [16] AI Y, MENG Y, YAN B, et al. The biochemical pathways of apoptotic, necroptotic, pyroptotic, and ferroptotic cell death[J]. *Mol Cell*, 2024,84(1):170-179.
- [17] RUSetskaya N Y, LOGINOVA N Y, POKROVSKAYA E P, et al. Redox regulation of the NLRP3-mediated inflammation and pyroptosis[J]. *Biomed Khim*, 2023,69(6):333-352.
- [18] XIAO J, YANG Q, ZHANG Y, et al. Maresin conjugates in tissue regeneration-1 suppresses ferroptosis in septic acute kidney injury[J]. *Cell Biosci*, 2021,11(1):221.
- [19] LIU S, YAO S, YANG H, et al. Autophagy: regulator of cell death [J]. *Cell Death Dis*, 2023,14(10):648.
- [20] YU B, JIN L, YAO X, et al. TRPM2 protects against cisplatin-induced acute kidney injury and mitochondrial dysfunction via modulating autophagy[J]. *Theranostics*, 2023,13(13):4356-4375.
- [21] LI J, WANG L, WANG B, et al. NOX4 is a potential therapeutic target in septic acute kidney injury by inhibiting mitochondrial dysfunction and inflammation [J]. *Theranostics*, 2023,13(9):2863-2878.
- [22] GARCIA B, ZARBOCK A, BELLOMO R, et al. The role of renin-angiotensin system in sepsis-associated acute kidney injury: mechanisms and therapeutic implications [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2023,29(6):607-613.
- [23] ASAKAGE A, ISHIHARA S, BOUTIN L, et al. Predictive performance of neutrophil gelatinase associated lipocalin, liver type fatty acid binding protein, and cystatin c for acute kidney injury and mortality in severely ill patients[J]. *Ann Lab Med*, 2024,44(2):144-154.
- [24] VON GROOTE T, ALBERT F, MEERSCH M, et al. Evaluation of Proenkephalin A 119-159 for liberation from renal replacement therapy: an external, multicenter pilot study in critically ill patients with acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2023,27(1):276.
- [25] ECHEVERRI J, MARTINS R, HARENSKI K, et al. Exploring the cost-utility of a biomarker predicting persistent severe acute kidney injury: the case of C-C motif chemokine ligand 14 (CCL14) [J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2024,16:1-12.
- [26] MASSOTH C, KÜLLMAR M, ENDERS D, et al. Comparison of C-C motif chemokine ligand 14 with other biomarkers for adverse kidney events after cardiac surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023,165(1):199-207.
- [27] HOSTE E, BIHORAC A, AL-KHAFAJI A, et al. Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: the RUBY study [J]. *Intensive Care Med*, 2020,46(5):943-953.
- [28] BRILLAND B, BOUD' HORS C, WACRENIER S, et al. Kidney injury molecule 1 (KIM-1): a potential biomarker of acute kidney injury and tubulointerstitial injury in patients with ANCA-glomerulonephritis [J]. *Clin Kidney J*, 2023,16(9):1521-1533.
- [29] CANKI E, KHO E, HOENDEROP J G J. Urinary biomarkers in kidney disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2024,555:117798.
- [30] SINKALA M, ZULU M, KAILE T, et al. Performance characteristics of kidney injury molecule-1 in relation to creatinine, urea, and microalbuminuria in the diagnosis of kidney disease [J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2017,7(2):94-99.
- [31] MUSIAŁ K, STOJANOWSKI J, MISKIEWICZ-BUJNA J, et al. KIM-1, IL-18, and NGAL, in the machine learning prediction of kidney injury among children undergoing hematopoietic stem cell transplantation; a pilot study [J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(21):15791.
- [32] BERGWIK J, KRISTIANSSON A, ALLHORN M, et al. Structure, functions, and physiological

- roles of the lipocalin α 1-microglobulin (A1M) [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 645650.
- [33] KRISTIANSOON A, ÖRBOM A, VILHELMSSON T O, et al. Kidney protection with the radical scavenger α 1-microglobulin (A1M) during peptide receptor radionuclide and radioligand therapy[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(8): 1271.
- [34] PORTALES-CASTILLO I, YEE J, TANAKA H, et al. Beta-2 microglobulin amyloidosis: past, present, and future[J]. *Kidney360*, 2020, 1(12): 1447-1455.
- [35] SUSIANTI H, ASMORO A, SUJARWOTO, et al. Acute kidney injury prediction model using cystatin-c, beta-2 microglobulin, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin biomarker in sepsis patients[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2024, 17: 105-112.
- [36] ZHOU X H, LIU S Y, YANG B, et al. Urinary orosomucoid and retinol binding protein levels as early diagnostic markers for diabetic kidney Disease[J]. *BMC Nephrol*, 2023, 24(1): 357.
- [37] WANG L, MA P, CHEN H, et al. Rapid and ultrasensitive detection of acute kidney injury biomarkers CH3L1 and L-FABP using surface-enhanced raman spectroscopy[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2023, 295: 122604.
- [38] ZDZIECHOWSKA M, GLUBA-BRZÓZKA A, POLIWCAZAK A R, et al. Serum NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP; new biomarkers in the diagnostics of acute kidney injury (AKI) following invasive cardiology procedures [J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(11): 2135-2143.
- [39] ZHANG Y F, CHEN J, ZHANG Y F, et al. Reduction in NGAL at 48 h predicts the progression to CKD in patients with septic associated AKI: a single-center clinical study[J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, 56(2): 607-613.
- [40] COTTAM D, AZZOPARDI G, FORNI L G. Biomarkers for early detection and predicting outcomes in acute kidney injury[J]. *Br J Hosp Med*, 2022, 83(8): 1-11.
- [41] 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.
- [42] PARASKEVAS T, CHOURPILIADI C, DEMIRI S, et al. Presepsin in the diagnosis of sepsis[J]. *Clin Chim Acta*, 2023, 550: 117588.
- [43] SUÁREZ M D P, FERNÁNDEZ-SARMIENTO J, GONZÁLEZ L E, et al. Evaluation of the renal angina index to predict the development of acute kidney injury in children with sepsis who live in middle-income countries [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2024, 40(3): 208-213.
- [44] ZAITOUN T, MEGAHED M, ELGHONEIMY H, et al. Renal arterial resistive index versus novel biomarkers for the early prediction of sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Intern Emerg Med*, 2024, 19(4): 971-981.
- [45] 陈寅清, 韩世盛, 王怡. 肾小管上皮细胞脂肪酸代谢与脂质肾毒性的研究进展[J]. *重庆医学*, 2024, 53(17): 2677-2681.
- [46] PAJENDA S, FIGUREK A, WAGNER L, et al. Heparin-binding protein as a novel biomarker for sepsis-related acute kidney injury[J]. *PeerJ*, 2020, 8: e10122.

(收稿日期: 2024-04-01 修回日期: 2024-10-08)

(编辑: 袁皓伟)

(上接第 230 页)

- [69] GHANI R, MULLISH B H, MCDONALD J A K, et al. Disease prevention not decolonization: a model for fecal microbiota transplantation in patients colonized with multidrug-resistant organisms[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(8): 1444-1447.
- [70] FÜLLING C, DINAN T G, CRYAN J F. Gut Microbe to brain signaling: what happens in vagus[J]. *Neuron*, 2019, 101(6): 998-1002.
- [71] MA P J, WANG M M, WANG Y. Gut microbiota: a new insight into lung diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113810.

(收稿日期: 2024-04-06 修回日期: 2024-07-25)

(编辑: 唐 璞)