

· 综述 ·

公民逝世后器官捐献供肾损伤相关分子标志物的研究进展

韩飞 孙启全

【摘要】 供肾短缺是肾移植面临的一大难题，对供肾功能的准确评估可以降低器官的弃用率，以挽救更多的尿毒症患者。与病理学检查相比，循环中的分子标志物检测在临床应用中较为方便。本文就目前已发现的肾损伤标志物血清肌酐和血清胱抑素 C (Cys-C)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL)、肝型脂肪酸结合蛋白 (L-FABP)、线粒体 DNA (mtDNA)、肾损伤分子 -1 (KIM-1) 和白细胞介素 -18 (IL-18) 等方面的研究进展进行简要介绍。

【关键词】 肾移植；分子标志物；扩大标准供者；线粒体 DNA；血清胱抑素 C (Cys-C)；中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL)；肝型脂肪酸结合蛋白 (L-FABP)；肾损伤分子 -1 (KIM-1)

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2020) 04-0018-07

Research progress on molecular markers related to the donor kidney injury from organ donation after citizen's death Han Fei, Sun Qiquan. Department of Renal Transplantation, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China
Corresponding author: Sun Qiquan, Email: sunqiq@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Shortage of donor kidney is a major problem in renal transplantation. Accurate evaluation of donor kidney function may reduce the organ rejection rate and save more patients with uremia. Compared with pathological examination, detection of circulating molecular markers is more convenient in clinical application. In this article, the research progress on the markers of kidney injury, such as serum creatinine, serum cystatin C (Cys-C), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP), mitochondrial DNA (mtDNA), kidney injury molecule-1 (KIM-1) and interleukin -18 (IL-18), were briefly reviewed.

【Key words】 Renal transplantation; Molecular marker; Expanded criteria donor; Mitochondrial DNA; Serum cystatin C (Cys-C); Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL); Liver-fatty acid-binding protein (L-FABP); Kidney injury molecule-1 (KIM-1)

对于终末期肾病的患者，肾移植是最有效、最经济的治疗方法。然而，每年登记需要行肾移植术的患者数量远远大于供者数量，并且这种差距还在逐步扩大。另外，随着我国人口的老龄化，扩大标准供者 (expanded criteria donor, ECD) 在所有供者中占的

比例越来越高，这种现象增加了临床医师判断供肾功能好坏的难度，也增加了供肾的弃用率。目前关于供肾功能评估的指标有很多，但是相关研究显示各指标的评估价值差异性较大，因此，寻找到合适的指标评估供肾功能，对于临床工作具有重要的意义。本文就

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.04.018

基金项目：国家自然科学基金 (81970650)；国家自然科学基金青年基金项目 (81800661)

作者单位：510630 广州，中山大学附属第三医院肾移植科

作者简介：韩飞，男，1992 年，博士，研究方向为供肾功能评估，Email: hanfei110033@163.com

通信作者：孙启全，男，1973 年，博士，主任医师，研究方向为肾移植相关疾病，Email: sunqiq@mail.sysu.edu.cn

评估供肾损伤的相关分子标志物进行综述,并介绍近期相关研究进展。

1 血清肌酐和血清胱抑素 C

血清肌酐一般认为是内生肌酐,是人体肌肉的代谢产物,释放到血液后随尿排泄。肌酐是小分子物质,可通过肾小球滤过,在肾小管内很少重吸收,每日体内产生的肌酐,几乎全部随尿排出。因此,肌酐基本符合内源性肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)标志物的要求,现国内外仍用血清肌酐作为临床供肾功能评估的常用指标。但只有GFR下降1/3~1/2时,血清肌酐才会出现明显的变化,而且当肾损伤到一定的程度后,血清肌酐对肾损伤程度的反应性较差;此外,血清肌酐受患者的年龄、性别、肌肉含量等的影响较大^[1],个体之间差异较大。因此,血清肌酐虽然可以提示肾损伤,但反映肾损伤程度的灵敏度和特异度均较差,并不是评估肾功能的理想指标^[2]。血清肌酐的测定虽然存在着一定的局限性,但目前仍然作为一个反映肾损伤的常用指标广泛应用于临床。

近年来,血清胱抑素 C (serum cystatin C, Cys-C) 被认为是临床上判断肾功能较理想的指标^[3]。Cys-C 是一种低分子量蛋白质,广泛存在于各种组织的有核细胞和体液中,Cys-C 基因属于“管家基因”,在所有的有核细胞中表达,无组织学特异性,因此机体 Cys-C 的产生率非常固定。肾脏是清除 Cys-C 的唯一器官,Cys-C 在肾小球自由滤过,在肾小管重吸收并降解。Cys-C 和血清肌酐相比,不受患者年龄、性别以及肌肉含量的影响,是一种比较理想的反映肾损伤的标志物^[4]。

对于急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的患者,Cys-C 与血清肌酐相比,能否更准确地反映肾功能的变化,并未得到广泛的认可^[5]。研究表明,供者的血清肌酐和 Cys-C 水平与肾移植术后受者移植植物功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)的发生率相关^[6-9],但是相关的研究结论差异性较大,血清肌酐和 Cys-C 与供肾损伤的相关性还有待商榷。

2 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)是1993年在研究中性粒细胞明胶酶时发现的一种相对分子量为25 000的蛋白质^[10],属于 lipocalin 家族的成员,在

正常情况下表达较低,但在各种原因导致的肾损伤时,NGAL 大量表达于缺血近端肾小管上皮细胞^[11]。同时,它可以诱导浸润在肾小管间质的中性粒细胞凋亡并且促进肾小管上皮细胞再生,在肾损伤时起到保护性的作用^[12]。既往的研究发现,对于心脏手术后出现 AKI 的患者,血液和尿液中的 NGAL 和术前相比明显升高,并且和患者肾损伤程度直接相关^[13]。不仅如此,在肾毒性的相关性研究中也发现,NGAL 可以早期预测肾损伤的程度和患者的转归^[14]。在急性肾衰竭的动物模型中也得到类似的结论,小鼠肾脏缺血 2 h 后即可在尿液中检测到 NGAL,并且与肾脏缺血时间呈正相关^[15]。

NGAL 在肾移植领域的研究主要集中于预测尿毒症患者术后的恢复情况,2015年 Cui 等^[16]在肾移植的研究中发现,检测肾移植术后受者尿液中的 NGAL 可以早期反映肾脏的恢复情况,准确地预测 DGF 的发生。2017年, Moledina 等^[17]通过对 581 例供者的血尿标本研究发现,供者尿中的 NGAL 水平对于诊断急性肾小管损伤的准确性较低,但是与血清肌酐相比,NGAL 对于肾损伤的预测价值明显较高,与其他指标相比,NGAL 具有相对较高的诊断价值。2016年 Koo 等^[18]通过检测供者尿液中的 NGAL 水平预测 DGF 的发生,其受试者工作特征(receiver-operating characteristic, ROC)曲线下面积可达 0.758,证明可以通过供者尿液中的 NGAL 水平判断肾损伤程度进而预测受者的转归,这对 NGAL 的临床应用起到一定的推广作用^[19]。Hollmen 等^[20]亦发现,与供者 NGAL 水平 <18 ng/mL 对应的受者相比,供者尿液中的 NGAL 水平 >18 ng/mL 对应的受者肾移植术后 DGF 发生率更高,而且移植肾术后 1 年存活率也明显更低。

3 肝型脂肪酸结合蛋白

肝型脂肪酸结合蛋白(liver-type fatty acid-binding protein, L-FABP)属于脂肪酸结合蛋白的家族成员之一,是一种相对分子量为 15 000,可以结合长链脂肪酸的高保守性胞质蛋白。L-FABP 主要表达于人的肝脏、肾脏、小肠和胰腺等组织细胞中,主要功能包括脂肪酸的摄取、转运和代谢。近年来研究表明 L-FABP 与 AKI 以及移植物的存活有关。

在肾脏中,L-FABP 主要由近端肾小管产生,并且反映肾小管间质的损伤程度^[21]。AKI 患者由于血

流动力学的改变,导致单核细胞过度激活,L-FABP 分泌增多;同时,由于 L-FABP 羧基末端含有糖蛋白结合区域,诱导下游细胞对于肾间质的浸润,进而加重 AKI^[22]。在一项针对 L-FABP 和 AKI 关系的研究中,对 92 例 AKI 和 62 例无 AKI 的患者进行横断面研究发现,L-FABP 对于 AKI 的诊断价值极高,其 ROC 曲线下面积可达 0.93,并且 L-FABP 的值越高,患者肾脏的恢复越差^[23]。Matsui 等^[24]的研究发现,在接受心脏手术的患者发生 AKI 前的 30 h,尿液中的 L-FABP 水平即明显升高,说明 L-FABP 可以早期预测肾小管的损伤程度。L-FABP 的敏感性可以帮助我们对于供肾质量进行早期评估,也将有助于预测受者术后排斥反应。

在肾移植领域,Koo 等^[18]通过检测供者尿液中的 L-FABP 水平对供肾功能进行判断,并预测肾移植术后受者的恢复水平,其 ROC 曲线下面积可达 0.704,相对于血清肌酐是一个较好的预测指标。2016 年,Reese 等^[25]通过对 1 304 例供者的尿液标本进行检测,发现 L-FABP 与 AKI 的发生具有很强的相关性,相对危险度(relative risk, RR)为 7.28;对于肾移植术后受者,L-FABP 仅与未出现 DGF 的受者术后 6 个月的肾功能呈线性相关,而对于预测 DGF 发生率和移植肾的存活率不具有任何意义。也有部分学者对术后受者尿液中的 L-FABP 进行检测,例如 Pajek 等^[26]通过检测肾移植术后受者尿液中的 L-FABP 水平,预测受者 DGF 的发生率,其 ROC 曲线下面积可达 0.85,提示 L-FABP 对于肾移植术后受者的肾功能恢复预测价值较大。目前 L-FABP 在供肾功能评估的研究中,得出的结论差异较大。

4 线粒体 DNA

线粒体是细胞内的细胞器,主要功能为参与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的合成,它包含了多种线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA),并且对于缺氧非常敏感^[27]。mtDNA 位于线粒体基质中,是一种环状双链 DNA 分子,对多种蛋白质进行编码,包括与转移和核糖体 RNA 相关的蛋白质,以及参与氧化磷酸化的蛋白质^[28]。当线粒体受到损伤时,mtDNA 会裂解成片段,释放到细胞的胞浆中,然后进入到外周血液循环^[29]。既往的研究表明,当机体受到外伤时,外周血液循环中的 mtDNA 含量明显增加^[30]。mtDNA 在高血压肾病中也有一定的

预测作用^[31]。在 AKI 的动物模型中发现,尿液中的 mtDNA 含量和血清肌酐水平呈正相关^[32],并且肾损伤越严重,尿液中的 mtDNA 含量越高,这些证据表明,mtDNA 含量和肾损伤相关。

2019 年孙启全课题组在《Transplantation》中发表论文,mtDNA 可以作为供肾功能判断的一个指标,并且能准确地预测患者的恢复情况,在预测 AKI 时,ROC 曲线下面积可达到 0.703^[33]。对 DGF 的预测建立相关计算模型发现,mtDNA 单独对 DGF 的预测,ROC 曲线下面积可达 0.880;通过模型预测,ROC 曲线下面积可达 0.930。肾损伤越严重,外周血 mtDNA 含量越高,尤其是肾移植术后出现原发性无功能(primary non-function, PNF)的受者,对应的供者外周血 mtDNA 含量越高。研究显示,当 mtDNA 含量 >0.243 时,DGF 发生率为 100%;当 mtDNA 含量 >0.285 时,PNF 的发生率可高达 80%^[34]。mtDNA 的应用,有助于临床医师判断供肾的功能,有望减少肾脏的弃用率。当然,mtDNA 的临床价值还需要更多的研究进行证实。

5 肾损伤分子-1

肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)是 1 型跨膜糖蛋白,属于免疫球蛋白基因超家族,在正常肝、肾、脾中微量表达。在正常的肾组织中检测不到 KIM-1,而在人类和啮齿类动物发生肾损伤(缺血或中毒)时,其高表达于近端肾小管^[34]。KIM-1 的胞外域非常稳定,能在尿液中保存较久,因此在肾损伤时,可以在病理组织以及尿液中检测到^[35]。KIM-1 对于缺血性或肾毒性肾损伤更为特异,不受氮质血症、尿路感染或慢性肾病的影响^[36]。KIM-1 可作为一种检测早期肾损伤的可靠分子标志物,在临床上具有广阔的应用前景。

KIM-1 在 AKI 中的研究是过去几十年的热点之一,其在 AKI 中的预测作用已经被大量的研究证实。既往的研究发现,当肾损伤时,KIM-1 表达量明显升高,并于 24 h 内达到高峰^[37]。Liangos 等^[38]证明,尿液中的 KIM-1 水平不仅与肾损伤相关,也与患者肾脏的预后相关,患者尿液中的 KIM-1 水平越高,死亡或者透析的发生率越大。由于 KIM-1 的特异度和灵敏度较高,病理组织的 KIM-1 染色也常常用于判断肾损伤程度。

在肾移植领域,KIM-1 病理学检查常常用于判

断供肾的损伤程度,对AKI的诊断价值较高,但是通过其在尿液中的水平去判断供肾的质量以及患者的预后价值较低。2019年Koyawala等^[39]在《Transplantation》上发表论文,对1298例供者的尿液标本进行检测,得出与血清肌酐相比,KIM-1对AKI的诊断价值更高,但是与肾移植术后受者的恢复无相关性的结论。最近的一篇Meta分析也指出,通过对15345例供者的数据分析发现,AKI和非AKI的供肾与肾移植术后移植肾的存活并没有相关性^[40]。因此,建议临床医师可以考虑其他影响肾脏存活的供、受者因素,而不是通过KIM-1进行预测。

6 白细胞介素-18

白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)是一个相对分子量为22000、具有多种功能的促炎症细胞因子,主要由活化的T细胞、B细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞等分泌产生,并与多种肾脏疾病、自身免疫性疾病的发生发展密切相关^[41]。IL-18是一种前细胞因子,随后被caspase-1酶裂解成为多蛋白复合物的一部分,它和IL-1 β 具有相同的成熟途径^[42]。成熟的IL-18通过IL-18受体- α /辅助蛋白-异源二聚体发出信号,从而促进炎症^[43]。它通过核因子(nuclear factor, NF)- κ B途径促进急性损伤,诱导其他炎症介质[包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 和诱导性一氧化物合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)以及趋化因子单核细胞趋化蛋白(monocyte chemotactic protein, MCP)-1和巨噬细胞炎症蛋白(macrophage inflammatory protein, MIP)-2]的上调,这些因子驱动肾内巨噬细胞和中性粒细胞的浸润^[44]。在异常情况下,IL-18的升高可能会给机体带来负面的影响,导致疾病加重或组织损伤。IL-18可能在慢性肾衰竭的代谢紊乱和免疫紊乱中起重要作用,肾间质纤维化是各种疾病发展成肾衰竭的共同途径,IL-18可促进肾小管上皮细胞的凋亡从而引起间质纤维化。由于各种原因(缺血-再灌注损伤、药物毒性等)导致肾损伤时,IL-18会高表达并随着尿液排出。已有研究证实,在AKI动物模型中,阻断IL-18信号传导途径的靶向疗法可以减轻肾损伤^[45]。实际上,在AKI缺血-再灌注损伤模型中,用外源IL-18结合蛋白进行的预处理已显示出对肾脏的保护作用^[46]。对于心脏手术的患者,术后0~6h尿液中的IL-18含量>60pg/mL时,对于AKI的

预测价值较高,灵敏度和特异度分别为0.54和0.82^[47]。

因此有学者通过研究IL-18判断供肾质量并预测肾移植术后受者的恢复情况。但通过供者尿液中的IL-18预测受者的预后,并未得出有效的结论。多项研究表明,IL-18和供肾的AKI相关,但是不能作为受者术后的预测指标^[17,39]。亦有研究报道,肾移植术后受者尿液中的IL-18可能和移植肾的存活相关^[48]。

7 小结

除上述的标志物之外,还有一些其他的标志物对供肾损伤的判断也有一定的作用,比如血管紧张素原、金属蛋白酶2组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases-2, TIMP-2)、胰岛素样生长因子结合蛋白7(insulin-like growth factor-binding protein 7, IGFBP7)等^[49-51],相关的分子标志物在AKI中的研究较多,但在供肾功能判断的研究中并未发现相关文献报道。

综上所述,对供肾损伤评估的指标有很多,然而各种指标的研究结果差异性较大,其中mtDNA的检测有望广泛地应用于临床,帮助临床医师判断供肾损伤。

参考文献:

- [1] CHEN L, SU W, CHEN H, et al. Proteomics for biomarker identification and clinical application in kidney disease[J]. *Adv Clin Chem*, 2018, 85:91-113. DOI:10.1016/bs.acc.2018.02.005.
- [2] MACIEL AT, NASSAR AP JR, VITORIO D. Very transient cases of acute kidney injury in the early postoperative period after cardiac surgery: the relevance of more frequent serum creatinine assessment and concomitant urinary biochemistry evaluation[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(1):56-63. DOI:10.1053/j.jvca.2015.04.020.
- [3] SHARDLOW A, MCINTYRE NJ, FRASER SDS, et al. The clinical utility and cost impact of cystatin C measurement in the diagnosis and management of chronic kidney disease: a primary care cohort study[J]. *PLoS Med*, 2017, 14(10):e1002400. DOI:10.1371/journal.pmed.1002400.
- [4] KARKOUTI K, WIJEYSUNDERA DN, YAU TM, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors[J]. *Circulation*, 2009, 119(4):495-502. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.786913.
- [5] YANG SK, LIU J, ZHANG XM, et al. Diagnostic accuracy of serum cystatin C for the evaluation of renal dysfunction

- in diabetic patients: a Meta-analysis[J]. *Ther Apher Dial*, 2016, 20(6):579-587. DOI:10.1111/1744-9987.12462.
- [6] LEZAIC V, DAJAK M, RADIVOJEVIC D, et al. Cystatin C and serum creatinine as predictors of kidney graft outcome[J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(7):1447-1454. DOI:10.1007/s11255-013-0624-7.
- [7] PILCH NA, ROHAN V, RAO V, et al. Renal function variability: an independent risk factor for graft loss and death following kidney transplantation[J]. *Am J Nephrol*, 2018, 47(3):191-199. DOI:10.1159/000487714.
- [8] TANGRI N, STEVENS LA, SCHMID CH, et al. Changes in dietary protein intake has no effect on serum cystatin C levels independent of the glomerular filtration rate[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(4):471-477. DOI:10.1038/ki.2010.431.
- [9] FERGUSON TW, KOMENDA P, TANGRI N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24(3):295-300. DOI:10.1097/MNH.000000000000115.
- [10] GOSMANOVA EO, LYUBAROVA R. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute heart failure: time to move on?[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(2):264-266. DOI:10.1002/ejhf.1684.
- [11] ZHANG W, YANG S, CUI L, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin worsens ischemia/reperfusion damage of kidney cells by autophagy[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(7):1136-1140. DOI:10.3109/0886022X.2016.1158041.
- [12] MA Q, DEVARAJAN SR, DEVARAJAN P. Amelioration of cisplatin-induced acute kidney injury by recombinant neutrophil gelatinase-associated lipocalin[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(9):1476-1482. DOI:10.1080/0886022X.2016.1227917.
- [13] HERBERT C, PATEL M, NUGENT A, et al. Serum cystatin C as an early marker of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive acute kidney injury resulting from cardiopulmonary bypass in infants with congenital heart disease[J]. *Congenit Heart Dis*, 2015, 10(4):E180-E188. DOI:10.1111/chd.12253.
- [14] GEORGE B, JOY MS, ALEKSUNES LM. Urinary protein biomarkers of kidney injury in patients receiving cisplatin chemotherapy[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2018, 243(3):272-282. DOI:10.1177/1535370217745302.
- [15] DEVARAJAN P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin--an emerging troponin for kidney injury[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(12):3737-3743. DOI:10.1093/ndt/gfn531.
- [16] CUI LY, ZHU X, YANG S, et al. Prognostic value of levels of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 in patients with delayed graft function after kidney transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2015, 47(10):2846-2851. DOI:10.1016/j.transproceed.2015.10.042.
- [17] MOLEDINA DG, HALL IE, THIESSEN-PHILBROOK H, et al. Performance of serum creatinine and kidney injury biomarkers for diagnosing histologic acute tubular injury[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70(6):807-816. DOI:10.1053/j.ajkd.2017.06.031.
- [18] KOO TY, JEONG JC, LEE Y, et al. Pre-transplant evaluation of donor urinary biomarkers can predict reduced graft function after deceased donor kidney transplantation[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(11):e3076. DOI:10.1097/MD.0000000000003076.
- [19] MAIER HT, ASHRAF MI, DENECKE C, et al. Prediction of delayed graft function and long-term graft survival by serum and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin during the early postoperative phase after kidney transplantation[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0189932. DOI:10.1371/journal.pone.0189932.
- [20] HOLLMEN ME, KYLLÖNEN LE, MERENMIES J, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and recovery of kidney graft function after transplantation[J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15:123. DOI:10.1186/1471-2369-15-123.
- [21] DONG L, MA Q, BENNETT M, et al. Urinary biomarkers of cell cycle arrest are delayed predictors of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass[J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(12):2351-2360. DOI:10.1007/s00467-017-3748-7.
- [22] ASADA T, ISSHIKI R, HAYASE N, et al. Impact of clinical context on acute kidney injury biomarker performances: differences between neutrophil gelatinase-associated lipocalin and L-type fatty acid-binding protein[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:33077. DOI:10.1038/srep33077.
- [23] FERGUSON MA, VAIDYA VS, WAIKAR SS, et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(8):708-714. DOI:10.1038/ki.2009.422.
- [24] MATSUI K, KAMIJO-IKEMORI A, SUGAYA T, et al. Usefulness of urinary biomarkers in early detection of acute kidney injury after cardiac surgery in adults[J]. *Circ J*, 2012, 76(1):213-220. DOI:10.1253/circj.cj-11-0342.
- [25] REESE PP, HALL IE, WENG FL, et al. Associations between deceased-donor urine injury biomarkers and kidney transplant outcomes[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(5):1534-1543. DOI:10.1681/ASN.2015040345.
- [26] PAJEK J, ŠKOBERNE A, ŠOSTERIČ K, et al. Non-inferiority of creatinine excretion rate to urinary L-FABP

- and NGAL as predictors of early renal allograft function[J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15:117. DOI:10.1186/1471-2369-15-117.
- [27] LI X, FANG P, LI Y, et al. Mitochondrial reactive oxygen species mediate lysophosphatidylcholine-induced endothelial cell activation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(6):1090-1100. DOI:10.1161/ATVBAHA.115.306964.
- [28] SCHÖPF B, WEISSENSTEINER H, SCHÄFER G, et al. OXPHOS remodeling in high-grade prostate cancer involves mtDNA mutations and increased succinate oxidation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1487. DOI:10.1038/s41467-020-15237-5.
- [29] WENCESLAU CF, MCCARTHY CG, SZASZ T, et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns and vascular function[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(18):1172-1177. DOI:10.1093/eurheartj/ehu047.
- [30] AHMED AI, SOLIMAN RA, SAMIR S. Cell free DNA and procalcitonin as early markers of complications in ICU patients with multiple trauma and major surgery[J]. *Clin Lab*, 2016, 62(12):2395-2404. DOI:10.7754/Clin.Lab.2016.160615.
- [31] EIRIN A, SAAD A, TANG H, et al. Urinary mitochondrial DNA copy number identifies chronic renal injury in hypertensive patients[J]. *Hypertension*, 2016, 68(2):401-410. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07849.
- [32] WHITAKER RM, STALLONS LJ, KNEFF JE, et al. Urinary mitochondrial DNA is a biomarker of mitochondrial disruption and renal dysfunction in acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(6):1336-1344. DOI:10.1038/ki.2015.240.
- [33] HAN F, WAN S, SUN Q, et al. Donor plasma mitochondrial DNA is correlated with posttransplant renal allograft function[J]. *Transplantation*, 2019, 103(11):2347-2358. DOI:10.1097/TP.0000000000002598.
- [34] BANK JR, VAN DER POL P, VREEKEN D, et al. Kidney injury molecule-1 staining in renal allograft biopsies 10 days after transplantation is inversely correlated with functioning proximal tubular epithelial cells[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(12):2132-2141. DOI:10.1093/ndt/gfx286.
- [35] REN H, ZHOU X, DAI D, et al. Assessment of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 in the early post-burn period to predict acute kidney injury for various degrees of burn injury[J]. *BMC Nephrol*, 2015, 16:142. DOI:10.1186/s12882-015-0140-3.
- [36] SHAO X, TIAN L, XU W, et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e84131. DOI:10.1371/journal.pone.0084131.
- [37] PARIKH CR, THIESSEN-PHILBROOK H, GARG AX, 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. DOI:10.2215/CJN.10971012.
- [38] LIANGOS O, PERIANAYAGAM MC, VAIDYA VS, 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]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(3):904-912. DOI:10.1681/ASN.2006030221.
- [39] KOYAWALA N, REESE PP, HALL IE, et al. Urine injury biomarkers are not associated with kidney transplant failure [J]. *Transplantation*, 2020, 104(6):1272-1279. DOI:10.1097/TP.0000000000002948.
- [40] ZHENG YT, CHEN CB, YUAN XP, et al. Impact of acute kidney injury in donors on renal graft survival: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2018, 40(1):649-656. DOI:10.1080/0886022X.2018.1535982.
- [41] LANDEMAINE T, JACKSON A, BELLAHCÈNE A, et al. A six-gene signature predicting breast cancer lung metastasis[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(15):6092-6099. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-0436.
- [42] ANDERS HJ, MURUVE DA. The inflammasomes in kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(6):1007-1018. DOI:10.1681/ASN.2010080798.
- [43] SCHREZENMEIER EV, BARASCH J, BUDDER K, et al. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 219(3):554-572. DOI:10.1111/apha.12764.
- [44] LIANG H, XU F, ZHANG T, et al. Inhibition of IL-18 reduces renal fibrosis after ischemia-reperfusion[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106:879-889. DOI:10.1016/j.biopha.2018.07.031.
- [45] NYDAM TL, PLENTER R, JAIN S, et al. Caspase inhibition during cold storage improves graft function and histology in a murine kidney transplant model[J]. *Transplantation*, 2018, 102(9):1487-1495. DOI:10.1097/TP.0000000000002218.
- [46] WU H, CRAFT ML, WANG P, et al. IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(12):2331-2341. DOI:10.1681/ASN.2008020170.
- [47] PARIKH CR, COCA SG, THIESSEN-PHILBROOK H, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery[J].

- J Am Soc Nephrol, 2011, 22(9):1748-1757. DOI:10.1681/ASN.2010121302.
- [48] PIANCATELLI D, MACCARONE D, COLANARDI A, et al. Kidney transplantation, polymorphisms of IL-18, and other pro-inflammatory genes and late post-transplant outcome[J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(2):323-325. DOI:10.1016/j.transproceed.2016.02.010.
- [49] ALGE JL, KARAKALA N, NEELY BA, et al. Urinary angiotensinogen and risk of severe AKI[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(2):184-193. DOI:10.2215/CJN.06280612.
- [50] KASHANI K, AL-KHAF AJI A, ARDILES T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2013, 17(1):R25. DOI:10.1186/cc12503.
- [51] AREGGER F, UEHLINGER DE, WITOWSKI J, et al. Identification of IGFBP-7 by urinary proteomics as a novel prognostic marker in early acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(4):909-919. DOI:10.1038/ki.2013.363.
- (收稿日期 : 2020-04-26)
(本文编辑 : 林佳美 邬加佳)

(上接 520 页 from page 520)

- [27] LOPETUSO LR, SCALDAFERRI F, PETITO V, et al. Commensal clostridia: leading players in the maintenance of gut homeostasis[J]. *Gut Pathog*, 2013, 5(1):23. DOI: 10.1186/1757-4749-5-23.
- [28] LEE JR, MAGRUDER M, ZHANG L, et al. Gut microbiota dysbiosis and diarrhea in kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(2):488-500. DOI: 10.1111/ajt.14974.
- [29] TAYLOR MR, FLANNIGAN KL, RAHIM H, et al. Vancomycin relieves mycophenolate mofetil-induced gastrointestinal toxicity by eliminating gut bacterial β -glucuronidase activity[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(8):eaax2358. DOI: 10.1126/sciadv.aax2358.
- [30] 王丹丹, 宋佳, 张晓岚. 肠道菌群在肝脏疾病中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(9):2120-2123. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.09.053.
- WANG DD, SONG J, ZHANG XL. Research advances in the role of gut microbiota in liver diseases[J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(9):2120-2123. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.09.053.
- [31] KIM D, ZENG MY, NÚÑEZ G. The interplay between host immune cells and gut microbiota in chronic inflammatory diseases[J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(5):e339. DOI: 10.1038/emm.2017.24.
- [32] PANCHAL P, BUDREE S, SCHEELER A, et al. Scaling safe access to fecal microbiota transplantation: past, present, and future[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2018, 20(4):14. DOI: 10.1007/s11894-018-0619-8.
- (收稿日期 : 2020-04-11)
(本文编辑 : 王维苹 吴秋玲)