

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20160904

· 综 述 ·

急性肾损伤后慢性肾脏病发病机制及其诊治进展

匡 青, 丁小强, 方 艺*

复旦大学附属中山医院肾内科, 上海 200032

[摘要] 急性肾损伤后常出现肾小管间质纤维化等慢性肾脏病表现, 甚至进展至终末期肾病, 发病机制包括小管上皮细胞适应不良性修复、免疫炎症过度反应、毛细血管稀疏、氧化应激等。随着人们对急性肾损伤后慢性化转归机制的深入认识, 近年来相关的干预新靶点和策略相继问世, 展示了人类攻克急性肾损伤预后不良的良好前景。

[关键词] 急性肾损伤; 慢性肾脏病; 适应不良性修复

[中图分类号] R 692 **[文献标志码]** A

Pathogenesis and treatment progress in chronic kidney disease after acute kidney injury

KUANG Qing, DING Xiao-qiang, FANG Yi*

Department of Nephrology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] Amongst the survivors of an episode of acute kidney injury, there is an increasing understanding of long-term consequences that may include the development of renal tubulointerstitial fibrosis in chronic kidney disease (CKD) and the progression from CKD to end-stage renal disease (ESRD). The underlying mechanism include maladaptive repair of tubular epithelial cells, immune inflammation overactivation, capillary rarefaction, oxidative stress, etc. As the understanding of the mechanism of chronic outcome after acute kidney injury, the related new intervention targets and strategies have appeared in recent years which create a good prospect for human beings to conquer the problem of poor prognosis of acute renal injury.

[Key Words] acute kidney injury; chronic kidney disease; maladaptive repair

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是病理损害涉及临床多个学科的危重病症, 在我国综合性医院住院患者中的发病率为 5%~7%, 危重患者死亡率达 50%; 而存活患者约 50% 遗留永久性肾功能减退, 不仅严重影响患者预后, 也带来沉重的医疗负担^[1]。AKI 是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的一项独立危险因素, AKI 的严重程度、持续时间、发作次数都是影响其向 CKD 转变, 甚至向终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)进展的因素^[2]。目前大多数认为 AKI 有 4 种转归: 完全恢复; 不完全恢复, 并转变为 CKD; 原有 CKD 病情进展; 肾功能未恢复, 直接进展至 ESRD^[3]。来自美国肾脏数据系统(United States Renal Data System, USRDS)的数据显示每年以急性肾小管坏死为病因的 ESRD 患者有 2%~3%。长期随访研究也显示, 19%~31% 的 AKI 患者最终发展为

CKD 或 ESRD, 其中约 12.5% 的 AKI 患者将依赖透析生存。由此可见, AKI 慢性化转归的问题十分严峻, 影响 AKI 存活患者的远期预后。因此, 本文就 AKI 后 CKD 转变机制以及相关防治策略等的研究进展作一综述, 为临床工作提供参考。

1 肾小管上皮细胞的适应不良性修复

AKI 后肾小管上皮细胞常见的病理生理变化包括: 小管上皮细胞特别是近端小管上皮细胞失去极性伴刷状缘脱落; 膜蛋白如 β -整合素表达分布异常; 部分小管细胞坏死, 尤其在损伤因素持续存在的情况下。存活的肾小管上皮细胞经历短暂的去分化后, 可沿基底膜迁移、增殖, 最后分化为成熟细胞, 使肾单位功能恢复。

但持续的小管间质炎症、成纤维细胞增殖、细胞外基质的沉积可导致 AKI 后的异常修复。当肾

[收稿日期] 2016-09-22 **[接受日期]** 2016-10-28

[基金项目] 上海市科学技术委员会基金(14DZ2260200), 高等学校博士学科点专项科研基金博导类资助课题(KPF152051)。Supported by the Project of Science and Technology Commission of Shanghai (14DZ2260200) and Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education (KPF152051).

[作者简介] 匡 青, 硕士生。E-mail: 1441267026@qq.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: fang.yi@zs-hospital.sh.cn

脏损伤较轻且基础肾功能正常时,AKI 后肾小管上皮细胞的修复是适应性的,很少出现远期预后不良^[4]。适应性修复是指修复的肾脏结构没有长期后遗症(AKI 后 90 d 内肾脏结构和功能恢复正常)。当损伤程度严重或多次打击或合并基础肾脏疾病时,上述适应性修复可能转变为适应不良性修复。适应不良性修复不仅出现于肾小管上皮细胞损伤后修复,也可发生在血管、间质等部位^[5]。驱使适应性修复转变成适应不良性修复的机制包括:G₂/M 阻滞、细胞衰老、促纤维化细胞因子产生、周细胞或间质肌成纤维细胞活化等^[4]。此外,一些新的分子,如半胱氨酸蛋白 61 在缺血再灌注(ischemia reperfusion injury, IRI)后肾小管上皮细胞的不良适应性修复中起重要的调节作用^[6]。

1.1 细胞周期 G₂/M 阻滞细胞周期阻滞在 G₂/M 期是适应不良性修复的重要特征之一。G₂/M 期关卡通常由 DNA 损伤激活,是细胞进行有丝分裂决定性的关卡^[7]。Bonventre 等^[8]发现,在缺血性、毒物诱导性及梗阻性 AKI 模型中,肾小管上皮细胞均呈现 G₂/M 阻滞,且与随后的肾脏纤维化发生相关。这些上皮细胞可以激活 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号瀑布,从而上调转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等促纤维化细胞因子,促进肾脏纤维化^[4,8-9]。缺血再灌注损伤后表皮生长因子持续活化也可造成肾小管上皮细胞周期停留在 G₂/M 期,从而促进上皮细胞表型转分化,并导致肾小管间质纤维化发生^[10]。

细胞周期进程与氧化还原反应状态密切相关。诸多活性氧成分能同时诱导氧化应激和细胞 G₂/M 期阻滞,内源性的氧化应激也可诱导 G₂/M 期阻滞。例如,小鼠胚胎成纤维细胞中核因子 E₂ 相关因子(nuclear factor erythroid-2 related factor, Nrf2)的缺失可导致氧化应激损伤及 G₂/M 期阻滞^[11]。Nrf2 属于帽和领(cap 'n' collar, CNC)碱性亮氨酸拉链蛋白,发生 AKI 时可被激活。其中, Nrf2-GSH 在调节氧化应激诱导的细胞周期阻滞方面(尤其是 G₂/M 期关卡的阻滞)至关重要^[12]。研究^[13]表明,银纳米分子(nAg)造成的肾上皮细胞 DNA 损伤和 G₂/M 期阻滞,与 Nrf2 介导的 GSH 信号通路有关。敲除 Nrf2 后的细胞 DNA 损伤更严重,且伴有更多比例的细胞阻滞于 G₂/M 期,可能机制为 Nrf2 敲除后,磷酸化的细胞分裂周期蛋白 25C(cell division control 25 protein C, CDC25C)、细胞分裂周期蛋白

2(cell division control 2 proteins, CDC2)表达上调,导致 CDC25C 和 CDC2 活性降低。在细胞由 G₂ 期向有丝分裂转变期间, CDC25 C 介导细胞周期蛋白 B1/Cdk1 复合物(MPF 复合物)脱磷酸化,其活性减弱可导致细胞周期阻滞。此外, p27(一种 G₁/S 和 G₂/M 期的细胞周期检查蛋白)表达水平在 Nrf2 敲除的细胞中也显著增高,阻碍细胞周期^[13]。

Nrf2 过表达可上调细胞周期调节子鼠双微基因 2(murine double minute 2, MDM2),从而促进细胞生存和小管修复。MDM2 是一种能使转录因子 p53 失活的 E3 泛素连接酶,而 p53 是细胞周期阻滞和凋亡的主要调节者。因此,MDM2 能通过抑制 p53 而促进细胞生长。采用 MDM2 拮抗剂 nutlin-3 α 能完全阻止 Nrf2 激动剂萝卜硫素的肾保护作用。后者通过诱导抗氧化因子(NQO1 和 HO-1)的产生,从而参与细胞生存和再生。此外, Nrf2 在减少氧化应激、抗炎症、阻止肾纤维化方面也发挥重要作用^[14]。

1.2 细胞衰老 老年人 AKI 的发生率更高,高龄(>65 岁)是 AKI 后进展为 CKD 的危险因素^[15]。细胞适应不良性修复与衰老有许多共同特征,并有可能加速肾脏衰老;由细胞生长阻滞引发的端粒缩短或者其他因素如低氧应激、DNA 损伤也可能导致细胞衰老^[8-9]。衰老的细胞对凋亡产生抵抗,但衰老细胞不是惰性的,它能分泌多种细胞因子和趋化因子,如白介素 6(interleukin-6, IL-6)、IL-8、CXCL1 等,这些因子可以维持慢性炎症状态,促进纤维化^[4,8]。

在衰老过程中,Notch 信号通路发挥着重要作用。肾小管上皮细胞 Notch 信号的持续激活不仅可诱导肾小球硬化和肾纤维化,同时也阻碍肾修复过程,可能与促衰老表型和适应不良性修复有关。AKI 修复期间,Notch 信号可能参与肾小管细胞生存、增殖和分化过程,其可能通过上调抗凋亡生存蛋白,促进增殖和修复,在肾小管细胞修复中起到关键作用。但 Notch 不同亚型的生物学效应不一,Notch1 持续过表达可能促进衰老并导致肾小管萎缩和肾间质纤维化。Notch 不同亚型在 AKI 后修复过程中所扮演的角色还有待于进一步明确^[16]。

自噬与细胞衰老也密切相关。自噬是存在于真核生物中保护生存的机制,是一个多步骤的高度动态生物过程,可以清除损伤的细胞器、蛋白质、病原体,并形成自噬小体,自噬小体与溶酶体融合后达到清除的效果。自噬相关蛋白(autophagy-

related proteins, Atg)是促进自噬中一系列生物酶促反应的关键蛋白。Baisantry 等^[17]发现,近端小管 S3 段中 Atg5 表达下调后,可以减少肾小管上皮细胞衰老、减轻间质纤维化,并有利于肾功能恢复。虽然 Atg5 Δ flox/ Δ flox 小鼠肾小管细胞的增殖与野生型小鼠差异无明显统计学意义,但 AKI 后肾组织炎症细胞浸润减少、成纤维细胞增殖受到抑制,同时中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)和肾脏损伤分子 1(kidney injury molecule-1, KIM-1)表达下调。不同于 Atg, α -Klotho 蛋白是一种与抗衰老相关的保护细胞的蛋白。 α -Klotho 可通过上调自噬,从而减小肾细胞氧化应激损伤,减少 I 型胶原蛋白积聚。最近,Shi 等^[18]发现, α -Klotho 在 AKI 向 CKD 转变过程中也有保护肾脏的作用。他们用高磷饮食加剧了 AKI 后 α -Klotho 的减少,从而诱发肾纤维化、CKD 的进展。

1.3 间质肌成纤维细胞的活化 适应不良性修复的另一特点是间质肌成纤维细胞的活化^[8]。肌成纤维细胞是导致细胞外基质沉积的主要细胞^[19-20],目前发现肌成纤维细胞中 RAS 蛋白样激活剂-1 的沉默是 AKI 后肾脏纤维化的一个机制^[21]。肌成纤维细胞的来源目前仍未明确,目前认为其主要来源于间质成纤维细胞、循环中的前驱细胞(纤维细胞)、上皮细胞间充质转分化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、周细胞、内皮细胞、骨髓来源细胞等,其中,周细胞是其主要的来源^[19-20, 22]。

其中,关于 EMT 是否在肾纤维化中起作用一直存在争议。有学者认为,AKI 后小管上皮细胞受到 TGF- β 、IL-1 β 等因素的影响后发生细胞表型的变化,获得间充质细胞样功能,甚至增殖,从而导致细胞外基质沉积并导致间质纤维化^[20-21, 23]。尽管体外研究证实 EMT 在肾小管间质纤维化中发挥作用,但在体内研究中仍受质疑^[19, 23]。

有研究^[24]认为,骨髓源性细胞(bone marrow-derived cells, BMDCs)是成纤维细胞的主要来源。缺血再灌注损伤后,肾间质中 BMDCs 可以分化为成纤维细胞和肌成纤维细胞,进而表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、成纤维细胞特异蛋白-1、III 型胶原蛋白,参与间质纤维化。

1.4 Wnt/ β -catenin 信号通路 在正常情况下,小管上皮细胞表达的 Wnt/ β -catenin 是沉默的。有研究^[25]表明,AKI 后 Wnt/ β -catenin 信号通路激活,对肾脏起到保护作用。Wnt/ β -catenin 活化后一方

面通过抑制 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)促进上皮细胞生存、抑制小管细胞凋亡;另一方面可上调 Akt,从而诱导生存蛋白产生并抑制 p53 和 Bax 表达。细胞周期蛋白 D1 和 c-myc 是 Wnt/ β -catenin 两个重要的下游基因, Wnt4/ β -catenin 活化后通过上调这两种蛋白促进小管细胞的细胞周期进展。AKI 恢复期成纤维细胞的积聚也有可能 Wnt/ β -catenin 介导的基质金属蛋白激酶 7(metal matrix protein kinase, MMP7)有关。此外, Wnt/ β -catenin 可通过下调促红细胞生成素、某些促炎症因子和促血管生成因子,影响内皮细胞的增殖和迁移,参与微血管修复^[26]。

但是,持续的 Wnt/ β -catenin 信号激活可过度上调其下游的 Snail1、纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、成纤维细胞特异性蛋白 1(fibroblast-specific protein 1, Fsp1)和 MMP7 等基因,并活化肾素血管紧张素系统,不利于肾脏修复,甚至促进纤维化病变^[26-27]。Maarouf 等^[27]发现,间质周细胞仅通过激活经典 Wnt 信号途径即可活化肌成纤维细胞,而抑制此信号很大程度上阻止了转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)介导的肌成纤维细胞的活化。此外, Wnt/ β -catenin 可以介导 TGF- β 诱导的足细胞损伤,导致蛋白尿和肾小球硬化^[25]。

2 免疫炎症

免疫炎症被普遍认为在 AKI 后的慢性化发展发挥重要作用。固有免疫系统、适应性免疫系统及诸多促炎细胞因子和趋化因子都参与 AKI 后的修复及慢性化转归。

2.1 单核-巨噬细胞 根据巨噬细胞激活方式的不同将其分为两类:经典激活的 M₁ 型和替代激活的 M₂ 型。这两类细胞在缺血性 AKI 损伤及修复中的作用存在显著差异。经典的 M₁ 型巨噬细胞通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRR)和病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)或者损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)结合而活化。活化后的 M₁ 巨噬细胞通过分泌干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)、合成诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等造成组织损伤,同时也清除凋亡细胞,启动修复。旁路的 M₂ 型巨噬细胞具有多种功能,如促进伤口治愈和纤维化、胰岛素敏感、免疫抑制功能,对小管细胞增殖和

修复有重要作用。尽管 M_2 型巨噬细胞可促进缺血损伤后小管的正常恢复,另一方面,巨噬细胞的浸润可能促进小管间质纤维化和肾功能损伤。除此之外,巨噬细胞还分泌多种促炎症因子、趋化因子以及促纤维化因子,如 IL-1、IL-12、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、 $TGF-\beta_1$ 、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)。巨噬细胞通过上述机制参与 AKI 后的肾纤维化,并在 AKI 后的固有免疫中占据最重要的位置^[28-30]。

2.2 T 淋巴细胞 调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 是一类具有负向免疫调控功能的 T 细胞亚群,自然调节性 Treg 的表型特征为 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$, 可通过多种机制抑制炎症和自身免疫。在抗原刺激下,幼稚 T 细胞可诱导变成调节性 T 细胞,这类 T 细胞一方面能够产生抑制性因子 IL-10、 $TGF-\beta$ 、IL-35、半乳凝素-1、腺苷,减轻因过度免疫应答对机体造成的损伤;另一方面,由黏附分子 (CD62L、CD44、选择素配体) 和细胞因子受体 (CCR2、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7 和 CXCR3) 介导 Treg 到达炎症部位,直接抑制内皮细胞活化和白细胞募集^[31]。

另一类与调节性 T 细胞作用相反的细胞,即 $CD4^+CD28^-$ 缺少的 T 细胞,受到越来越多的关注。在 CKD 患者中发现循环中的 $CD4^+CD28^-$ 缺少的 T 细胞数量增加。与典型的 $CD4^+$ 辅助 T 细胞不同的是,此类细胞具有细胞毒性作用、促炎症作用。研究^[32-33]发现, $TNF-\alpha$ 、热休克蛋白 60 和 70 可以下调 $CD4^+$ T 细胞中的 CD28 水平,从而促进炎症的发生及进展。

2.3 细胞因子、趋化因子及促纤维化因子 AKI 发生后肾实质细胞 (小管上皮细胞、系膜细胞、内皮细胞)、炎症细胞以及再生的小管上皮细胞均可产生各种细胞因子、生长因子、趋化因子和促纤维化生长因子^[34]。例如,促纤维化生长因子 $TGF-\beta$ 在多种器官 (包括肾脏) 的纤维化发病中发挥重要作用。 $TGF-\beta$ 通过下游的两个关键分子 Smad2 和 Smad3 的活化实现其生物学功能,如细胞外基质沉积。而同时 $TGF-\beta_1$ 诱导 Smad7 过表达,这种抑制性的 Smad 通过抑制 Smad2/3 信号通路可抑制肾脏组织的炎性反应和纤维化过程^[35]。此外, $TGF-\beta_1$ 也可通过 Rictor /mTORC2 信号参与肾纤维化^[36]。趋化因子,如 CX3CL1 和其受体 CX3CR1 介导巨噬细胞和血小板产生纤维蛋白、PDGF-B 等,参与慢

性肾脏疾病的间质纤维化^[34]。细胞因子,如上皮细胞分泌的 IL-34,也加快肾纤维化的进程^[37]。总体来说,AKI 后各种刺激 (小管坏死、缺氧、小管再生、活性氧应激) 使细胞因子、趋化因子及促纤维化因子大量产生,这些因子通过调节炎症细胞功能、影响组织微循环等机制,在 AKI 向 CKD 发展中起重要作用。

2.4 其他 中性粒细胞、NK 细胞、树突状细胞、B 淋巴细胞等免疫细胞也参与 AKI 后 CKD 的发生及进展。例如,AKI 后中性粒细胞在肾组织中大量募集虽参与机体感染抵御、损伤修复等过程,但是同时也可释放氧自由基和蛋白酶,加重肾损伤。NK 细胞分泌 IL-2、 $IFN\gamma$ 、 $TNF-\alpha$ 和 $TNF-\beta$ 的产生,也参与炎症反应过程。树突状细胞是连接固有免疫和适应性免疫的桥梁,参与急性肾损伤的全过程。抑制其成熟可以减轻急性缺血性肾损伤,并促进修复。B 细胞除能产生抗体外,其细胞表面高表达的 CD126 与配体 IL-6 结合后可进一步参与免疫炎症反应。总之,免疫炎症反应的失控是 AKI 发生及慢性化转归的重要原因,适当上调负向免疫功能有助于减轻 AKI 程度并逆转 AKI 后的慢性化转归^[38]。

3 毛细血管稀疏

肾组织缺血后继发血管收缩、组织水肿、内皮细胞肿胀、毛细血管分解,造成微血管分布稀疏,导致 AKI 后肾脏深部皮质和外髓质的血流灌注持续减少,进一步加重微环境缺氧。缺氧亦可激活肾组织中的炎症反应,诱导肾间质纤维化,形成恶性循环。造成毛细血管分布稀疏的机制包括:血管营养因子减少、管周毛细血管的周细胞丢失、周细胞-上皮细胞相互作用、血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表型变化、近端小管密度减少。此外,血管生成因子 [血管生成素 1 (angiogenin-1, Ang-1) 和血管生成素 2 (angiogenin-2, Ang-2)、血管生长抑制剂 [如血小板反应蛋白-1 (thrombospondin-1, TSP-1) 和内皮抑素 (endostatin, ES)、一氧化氮、低氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 等也参与其中^[6]。

VEGF-A 是主要的 VEGF 之一。AKI 时近端小管表达的 VEGF-A 迅速减少,周细胞/成纤维细胞和巨噬细胞表达的 VEGF-A 从主要的 VEGF164 亚型转变成血管生成不良的 VEGF120~188 亚型,

减少了管周毛细血管增殖,随之管周毛细血管密度下降、灌注减少、小管缺氧发生。而稳定 VEGF 的水平可修饰细胞外基质并重塑血管结构,从而减轻缺血性肾损伤模型中微血管的损伤^[39]。

此外,微血管的重塑与分化抑制物(inhibitor of differentiation, Id)蛋白水平相关。肾脏缺血再灌注损伤后,Id 蛋白水平升高可重塑微血管结构,可能的机制涉及 Ang-1 水平升高和 Ang-2 水平下降。此外,在肿瘤生长和伤口修复中,Id1 和 Id3 蛋白可通过负性调节螺旋-环-螺旋(helix-loop-helix, bHLH)转录因子而促进血管生成^[39]。

4 氧化应激

氧化应激过程,包括活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的产生以及消除减少,可能归结于抗氧化防御系统的异常。天然的抗氧化防御系统包括大量外源的或者内生的 ROS 清除分子、抗氧化酶、2 相解毒酶。ROS 的产生主要由 ROS 诱导酶的活化及上调所致,包括 NAD(P)H 氧化酶亚型、环氧合酶-2、脂氧合酶、非耦合的一氧化氮合酶、线粒体功能障碍和内质网应激。IR 造成的肾组织损伤,尤其是在再灌注期间,部分原因是由于局部 ROS 的产生。并且,氧化应激在 CKD 进展中普遍存在(尤其是终末期肾病患者),是心血管事件及其他诸多并发症的主要介导因素。由此推测,氧化应激参与 AKI 后 CKD 的发生及进展^[41]。

5 其他机制

实验证实,缺血前预防性使用 AT1 受体拮抗剂氯沙坦虽然不能阻止 AKI 的发生,但是可以阻止 AKI 以及向 CKD 转化。缺血后 1~3 h 给予螺内酯可以发挥相同作用,提示肾素血管紧张素参与该过程。血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor antagonist, ARB)阻止 AKI 向 CKD 转化的机制可能是:促进损伤早期肾血流量的恢复、抑制炎症、促进 HIF-1 α 核移位和活化、减少损伤早期 VEGF 的表达、下调 Th-17 细胞等^[42-44]。此外,由脂肪酸氧化下调导致的脂质沉积^[21]、维生素 D 缺乏^[45]等也间接参与 AKI 后 CKD 发生。

6 治疗措施

6.1 氧化应激 Nrf2 在肾组织中大量表达,是重要的内源性抗氧化剂。Nrf2 激动剂、蛋白酶体抑制剂都可以促进 Nrf2 的转录,是潜在的干预措施。研

究^[46-47]发现,合成的三萜系化合物衍生物 CDDO-Me(或者甲基巴多索隆)可以使 Keap1 与 Nrf2 分离,从而上调 Nrf2。Nrf2 的激动剂萝卜硫素也有保护作用^[46]。但是,Nrf2 激动剂的剂量、给药途径、不同种类在肾细胞中的作用目前还不清楚。MG132 是一种有效的、可逆的、可通过细胞的蛋白酶体抑制剂,能抑制泛素结合蛋白的降解,从而阻止蛋白酶体对 Nrf2 的降解,提高 Nrf2 水平。有实验^[41]证明,Nrf2 在糖尿病肾病中能抗氧化、抗炎、抗纤维化及保护肾功能。

6.2 炎症 Kv1.3 通道的阻滞剂:T 淋巴细胞整流 K 通道 Kv1.3 通过促进钙内流引起淋巴细胞活化与增殖,其过表达参与 CKD 的进展。除了选择性的离子通道阻滞剂外,如非甾体类抗炎药物、抗生素、抗高血压药物等也可以抑制淋巴细胞内的通道电流,起到免疫抑制作用。因此,Kv1.3 通道的阻滞剂可能成为一个治疗方向。

Treg 上调激活剂:在缺血性 AKI 模型中,半乳糖凝集素-9(Gal-9)可通过上调 Treg 的表达而保护肾脏。肾缺血预适应(ischemic preconditioning, IPC)引起的一定程度的 Treg 上调,可有效抑制后续更严重的缺血所致的免疫反应,且晚期缺血预适应联合 Gal-9 较单纯的 IPC 能改善 IR 后小鼠的肾功能、减少中性粒细胞在肾组织中的局部浸润,并抑制肾脏局部 CD4⁺ T 细胞分泌 IFN- γ 。采用 Treg 特异性拮抗剂 PC61 抑制 Treg 的表达后,此干预的肾脏保护作用被削弱。故在体内实验中,IPC 联合 Gal-9 促进 Treg 在体内系统性的高表达,有可能预防预防 AKI^[48]。

6.3 血管紧张素受体抑制剂 氯沙坦可以阻止 AKI 向 CKD 转化。最近,在单侧输尿管堵塞小鼠模型中发现非马沙坦(一种新的血管紧张素受体抑制剂)可以抑制肾脏的氧化应激反应、炎症、纤维化。可能的机制是:其对 RAS、丝裂原活化蛋白激酶的抑制引起 Nrf2 信号通路的激活以及对含磷-JNK 和含磷-细胞外调节蛋白激酶 1/2(extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)通路的抑制,从而激活抗氧化通路^[49]。

6.4 毛细血管稀疏 肾内 VEGF-A 静脉滴注可以减轻毛细血管稀疏、纤维化。但是,也有研究^[50]证明,在新生小鼠单侧输尿管梗阻模型中,VEGF-A 不能改善毛细血管稀疏,对延缓 CKD 进展无明显作用;进一步发现,VEGF-A 与 VEGFR-2 而不是 VEGFR-1 结合后,可能进一步加重间质纤维化。

可溶的、稳定的、更有效的 Ang-1 亚型 COMP-Ang-1 已成功应用到小鼠单侧输尿管梗阻模型中,起到保护毛细血管稀疏、减少炎症和纤维化等作用。但是,也有实验^[50]证明,Ang-1 可能会加重炎症和纤维化,VEGF-A 与 Ang-1 的联合应用也许能克服这一问题。血管生成和炎症的关系需要进一步研究。

PDGF-B/PDGFR β 信号通路促使周细胞趋化至血管,同时内皮细胞的完整性也需要此信号。该信号的缺失可能导致内皮细胞和周细胞间的相互作用减弱,周细胞与血管周围分离,最终成为肌成纤维细胞,导致毛细血管稀疏。在特发性肺纤维化中应用尼达尼布(BIBF 1120,一种血管激酶抑制剂),阻滞多种络氨酸激酶受体,包括 PDGFR β 和 VEGFR-2,可以缓和特发性肺纤维化的恶化。因此,针对此信号通路的治疗可能成为延缓肾脏纤维化的新的治疗措施^[50]。

7 小 结

虽然 AKI 是 CKD 的高危因素,但不是所有的 AKI 都会发展成为 CKD,而且如何预测哪些 AKI 患者是发展为 CKD 的高危人群,并早期进行干预,从而阻止 AKI 的慢性化转归,尚有许多问题有待解决。如何阻止 AKI 后 CKD 的发生及发展更是亟待解决的问题。上述干预措施几乎没有成功运用至临床,因此,仍需要寻找有效的干预措施。

参考文献

- [1] FANG Y, TENG J, DING X. Acute kidney injury in China [J]. Hemodial Int, 2015, 19(1): 2-10.
- [2] COCA S G, SINGANAMALA S, PARIKH C R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. Kidney Int, 2012, 81(5): 442-448.
- [3] BEDFORD M, FARMER C, LEVIN A, et al. Acute kidney injury and CKD: chicken or egg? [J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59(4): 485-491.
- [4] BASILE D P, BONVENTRE J V, MEHTA R, et al. Progression after AKI: understanding maladaptive repair processes to predict and identify therapeutic treatments[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(3): 687-697.
- [5] CANAUD G, BONVENTRE J V. Cell cycle arrest and the evolution of chronic kidney disease from acute kidney injury [J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(4): 575-583.
- [6] LAI C F, LIN S L, CHIANG W C, et al. Blockade of cysteine-rich protein 61 attenuates renal inflammation and fibrosis after ischemic kidney injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 307(5): F581-F592.
- [7] YANG L, BESSCHETNOVA T Y, BROOKS C R, et al. Epithelial cell cycle arrest in G₂/M mediates kidney fibrosis after injury[J]. Nat Med, 2010, 16(5): 535-543, 1p following 143.
- [8] BONVENTRE J V. Maladaptive proximal tubule repair: cell cycle arrest[J]. Nephron Clin Pract, 2014, 127(1-4): 61-64.
- [9] FERENBACH D A, BONVENTRE J V. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD[J]. Nat Rev Nephrol, 2015, 11(5): 264-276.
- [10] TANG J, LIU N, TOLBERT E, et al. Sustained activation of EGFR triggers renal fibrogenesis after acute kidney injury [J]. Am J Pathol, 2013, 183(1): 160-172.
- [11] BURHANS W C, HEINTZ N H. The cell cycle is a redox cycle: linking phase-specific targets to cell fate [J]. Free Radic Biol Med, 2009, 47(9): 1282-1293.
- [12] REDDY N M, KLEEBERGER S R, BREM J H, et al. Genetic disruption of the Nrf2 compromises cell-cycle progression by impairing GSH-induced redox signaling[J]. Oncogene, 2008, 27(44): 5821-5832.
- [13] KANG S J, LEE Y J, LEE E K, et al. Silver nanoparticles-mediated G₂/M cycle arrest of renal epithelial cells is associated with NRF2-GSH signaling[J]. Toxicol Lett, 2012, 211(3): 334-341.
- [14] HAGEMANN J H, THOMASOVA D, MULAY S R, et al. Nrf2 signalling promotes ex vivo tubular epithelial cell survival and regeneration via murine double minute (MDM)-2 [J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(8): 2028-2037.
- [15] ANDERSON S, ELDADAH B, HALTER J B, et al. Acute kidney injury in older adults[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(1): 28-38.
- [16] SÖRENSEN-ZENDER I I, RONG S, SUSNIK N, et al. Renal tubular Notch signaling triggers a prosenescent state after acute kidney injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 306(8): F907-F915.
- [17] BAISANTRY A, BHAYANA S, RONG S, et al. Autophagy induces prosenescent changes in proximal tubular S3 segments[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(6): 1609-1616.
- [18] SHI M, FLORES B, GILLINGS N, et al. α Klotho mitigates progression of AKI to CKD through activation of autophagy [J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(8): 2331-2345.
- [19] PRUNOTTO M, BUDD D C, MEIER M, et al. From acute injury to chronic disease: pathophysiological hypothesis of an epithelial/mesenchymal crosstalk alteration in CKD [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27 Suppl 3: iii43-iii50.
- [20] LOUIS K, HERTIG A. How tubular epithelial cells dictate the rate of renal fibrogenesis? [J]. World J Nephrol, 2015, 4(3): 367-373.
- [21] SIMON N, HERTIG A. Alteration of fatty acid oxidation in tubular epithelial cells: from acute kidney injury to renal fibrogenesis[J]. Front Med (Lausanne), 2015, 2: 52.
- [22] VENKATACHALAM M A, WEINBERG J M, KRIZ W, et al. Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(8):

- 1765-1776.
- [23] SEMEDO P, DONIZETTI-OLIVEIRA C, BURGOS-SILVA M, et al. Bone marrow mononuclear cells attenuate fibrosis development after severe acute kidney injury[J]. *Lab Invest*, 2010,90(5):685-695.
- [24] JANG H S, KIM J I, HAN S J, et al. Recruitment and subsequent proliferation of bone marrow-derived cells in the postischemic kidney are important to the progression of fibrosis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306 (12): F1451-F1461.
- [25] TAN R J, ZHOU D, ZHOU L, et al. Wnt/beta-catenin signaling and kidney fibrosis[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2014,4(1):84-90.
- [26] ZHOU D, TAN R J, FU H, et al. Wnt/ β -catenin signaling in kidney injury and repair: a double-edged sword[J]. *Lab Invest*, 2016,96(2):156-167.
- [27] MAAROUF OH, ARAVAMUDHAN A, RANGARAJAN D, et al. Paracrine Wnt1 Drives Interstitial Fibrosis without Inflammation by Tubulointerstitial Cross-Talk[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016,27(3):781-790.
- [28] HUEN S C, CANTLEY L G. Macrophage-mediated injury and repair after ischemic kidney injury[J]. *Pediatr Nephrol*, 2015,30(2):199-209.
- [29] SUTTON T A, HATO T, MAI E, et al. p53 is renoprotective after ischemic kidney injury by reducing inflammation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013,24(1):113-124.
- [30] KO G J, BOO C S, JO S K, et al. Macrophages contribute to the development of renal fibrosis following ischaemia/reperfusion-induced acute kidney injury [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008,23(3):842-852.
- [31] KINSEY G R, SHARMA R, OKUSA M D. Regulatory T cells in AKI [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24 (11): 1720-1726.
- [32] YADAV A K, LAL A, JHA V. Cytotoxic CD4⁺CD28 null T lymphocytes, systemic inflammation and atherosclerotic risk in patients with chronic kidney disease[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4):c185-c193.
- [33] YADAV A K, KUMAR V, JHA V. Heat shock proteins 60 and 70 specific proinflammatory and cytotoxic response of CD4⁺CD28null cells in chronic kidney disease[J]. *Mediators Inflamm*, 2013,2013:384807.
- [34] FURUICHI K, KANEKO S, WADA T. Chemokine/chemokine receptor-mediated inflammation regulates pathologic changes from acute kidney injury to chronic kidney disease[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2009,13(1):9-14.
- [35] CHEN H Y, HUANG X R, WANG W, et al. The protective role of Smad7 in diabetic kidney disease: mechanism and therapeutic potential[J]. *Diabetes*, 2011, 60 (2):590-601.
- [36] LI J, REN J, LIU X, et al. Rictor/mTORC2 signaling mediates TGF β 1-induced fibroblast activation and kidney fibrosis[J]. *Kidney Int*, 2015,88(3):515-527.
- [37] BAEK J H, ZENG R, WEINMANN-MENKE J, et al. IL-34 mediates acute kidney injury and worsens subsequent chronic kidney disease[J]. *J Clin Invest*, 2015,125(8):3198-3214.
- [38] 张冰莹, 张慧, 邹建洲, 等. 免疫炎性反应在急性缺血性肾损伤中的作用机制[J]. *中国临床医学*, 2014, 21(1):89-93.
- [39] LEE S Y, HORBELT M, MANG H E, et al. MMP-9 gene deletion mitigates microvascular loss in a model of ischemic acute kidney injury[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 301(1):F101-F109.
- [40] LEE D, SHENOY S, NIGATU Y, et al. Id proteins regulate capillary repair and perivascular cell proliferation following ischemia-reperfusion injury[J]. *PLoS One*, 2014, 9 (2):e88417.
- [41] SAITO H. Toxicopharmacological perspective of the Nrf2-Keap1 defense system against oxidative stress in kidney diseases[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013,85(7):865-872.
- [42] RODRÍGUEZ-ROMO R, BENÍTEZ K, BARRERA-CHIMAL J, et al. AT1 receptor antagonism before ischemia prevents the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2016,89(2):363-373.
- [43] MEHROTRA P, PATEL J B, IVANCIC C M, et al. Th-17 cell activation in response to high salt following acute kidney injury is associated with progressive fibrosis and attenuated by AT-1R antagonism[J]. *Kidney Int*, 2015,88(4):776-784.
- [44] KANG K W. Angiotensin II-mediated Nrf2 down-regulation: a potential causing factor for renal fibrosis? [J]. *Arch Pharm Res*, 2011,34(5):695-697.
- [45] GONÇALVES JG, DE BRAGANÇA AC, CANALE D, et al. Vitamin D deficiency aggravates chronic kidney disease progression after ischemic acute kidney injury[J]. *PLoS One*, 2014,9(9):e107228.
- [46] FLEDDERUS J O, GOLDSCHMEDING R. Nrf2 implicated as a novel therapeutic target for renal regeneration after acute kidney injury [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28 (8): 1969-1971.
- [47] NOEL S, HAMAD A R, RABB H. Reviving the promise of transcription factor Nrf2-based therapeutics for kidney diseases[J]. *Kidney Int*, 2015,88(6):1217-1218.
- [48] ZHANG B Y, FANG Y, JIAO X Y, et al. Delayed ischaemic preconditioning in the presence of galectin-9 protects against renal ischaemic injury through a regulatory T-cell dependent mechanism [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21 (10): 828-834.
- [49] KIM S, KIM S J, YOON H E, et al. Fimasartan, a novel angiotensin-receptor blocker, protects against renal inflammation and fibrosis in mice with unilateral ureteral obstruction: the possible role of Nrf2 [J]. *Int J Med Sci*, 2015,12(11):891-904.
- [50] KIDA Y, TCHAO B N, YAMAGUCHI I. Peritubular capillary rarefaction: a new therapeutic target in chronic kidney disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014,29(3):333-342.