

DOI: 10.13376/j.cblls/2019040

文章编号: 1004-0374(2019)03-0279-05

急性肾损伤向慢性肾脏病转变的机制研究进展

赵晓庆, 乔 晞*

(山西医科大学第二临床医学院, 太原 030001)

摘 要: 急性肾损伤 (AKI) 是慢性肾病 (CKD) 和终末期肾病发生发展的危险因素。AKI 后, 即使肾功能完全恢复, 仍可能遗留肾脏结构的异常, 进而发展为 CKD。AKI 转变为 CKD 的机制复杂, 目前尚不完全清楚, 有多种机制介导, 包括肾小管上皮细胞修复障碍和细胞周期停滞、内皮细胞的损伤和微循环血管床减少、慢性炎症反应、线粒体功能障碍、肾素-血管紧张素系统活化、表观遗传改变、组织与细胞衰老等, 最终均可导致或加重肾脏纤维化, 造成 CKD。该文就 AKI 转变为 CKD 的机制进行综述。

关键词: 急性肾损伤; 慢性肾脏病; 肾脏间质纤维化

中图分类号: R692 文献标志码: A

Mechanisms of acute kidney injury to chronic kidney disease transition

ZHAO Xiao-Qing, QIAO Xi*

(Second Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: Acute kidney injury (AKI) is a risk factor for the future development of chronic kidney disease (CKD) and end-stage renal disease (ESRD). After AKI, even if the renal function is completely recovered, the abnormal structure of the kidney may be remained. Mechanisms of AKI-to-CKD transition are complex, including renal tubular epithelial cell repair disorder and cell cycle arrest, endothelial cell damage and microcirculation vascular bed reduction, chronic inflammation, mitochondrial dysfunction, tissue and cellular senescence. The precise mechanisms are not completely understood. The article summarized the main mechanisms for CKD progression following AKI.

Key words: acute kidney injury; chronic kidney disease; kidney interstitial fibrosis

近年来, 随着对急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 认识和诊断水平的提高、人口的老龄化带来的心血管疾病和糖尿病等慢性疾病的增加、造影剂及肾毒性药物的广泛应用等, AKI 的发病率明显增高, 已成为全球性公共卫生问题^[1]。以往人们普遍认为, AKI 之后随着肾小管上皮细胞结构和功能的逐渐恢复, 大多数患者的肾功能也能随之完全恢复, 发展为慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 和终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的可能性很小^[2]。然而, 近年来大量的研究显示, AKI 与 CKD 的发生发展有着密切的联系^[3], 相当数量的 AKI 患者, 即使肾脏功能部分或完全恢复, 仍可能进展到 CKD, 甚至 ESRD。有报道, 约 20% 的 AKI 患者在 3 年后会发展为 CKD^[4]。目前认为, AKI 是

CKD 的独立危险因素^[5]。AKI 的发作次数、严重程度以及是否存在基础肾脏疾病均与其进展为 CKD 相关, 但 AKI 是为何会转变为 CKD 尚不完全清楚。本文就 AKI 向 CKD 转变的机制进行综述。

1 肾小管上皮修复障碍和细胞周期停滞

在 AKI 发生后, 肾组织开始修复, 表现为细胞去分化、对刺激的适应性反应、代谢的改变、炎症细胞浸润、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)

收稿日期: 2018-10-17; 修回日期: 2018-11-20

基金项目: 山西省留学回国人员科技活动择优资助项目(2017-29); 山西省卫生计生委项目(201601043)

*通信作者: E-mail: qiaoxi7347@126.com

沉积、残存肾单位的代偿性增大等。如果修复成功,损伤的肾组织可以重新建立平衡,修复损伤部位,这称为适当修复;但如果修复过度、修复不完全或损伤持续存在等,可能导致肾脏功能障碍和纤维化,称为不适当修复。肾小管上皮细胞在 AKI 的修复过程中起着关键的作用。不适当修复导致肾小管萎缩、炎症反应过度或持续、ECM 积聚、血管床减少、残存肾单位减少,临床表现为肾功能永久性下降,发展成为 CKD,甚至是 ESRD。这个过程可能与肾小管上皮细胞在特定条件下转为成纤维细胞,发生上皮细胞-间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)有关(图 1)^[6]。

另一方面,一些证据表明,肾小管上皮细胞在 AKI 后可能出现细胞周期异常,在严重或反复损伤的情况下,肾小管细胞细胞周期停滞于 G₂/M 期,这种细胞周期停滞导致 c-jun NH₂ 末端激酶活化,促纤维化因子,如转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)等的产生增加^[7]。激活的 TGF-β1 进一步促进细胞周期停滞于 G₂/M 期,形成恶性循环^[8]。细胞周期停滞于 G₂/M 期是由毛细血管扩张性共济失调症突变蛋白(ataxia telangiectasia mutated, ATM)及 ATM 和 Rad-3 相关蛋白(ATR)通路介导的,ATM 抑制剂能阻断该细胞周期停滞^[8]。

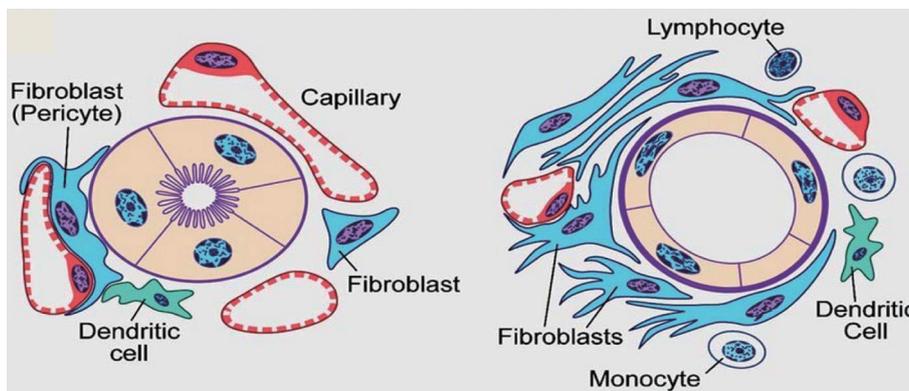
2 内皮细胞的损伤和微循环血管床减少导致肾组织缺血缺氧

在肾脏固有细胞中,内皮细胞一直被认为是

AKI 的重要靶点。内皮细胞功能在缺血再灌注损伤后受到损伤,导致一氧化氮(nitric oxide, NO)合成减少,血流自我调节受损、血管通透性破坏、间质水肿、微血管稀疏和缺氧^[9],大量表面蛋白和受体的表达导致炎症细胞的浸润和黏附^[10]。此外,多项动物研究表明,内皮细胞向间质转分化在 AKI 后适应不良修复中有重要作用^[11-13]。在损伤后早期,内皮细胞失去其特异性标记物(如 CD31、V-钙黏素),表达成纤维细胞标志物(如 α-SMA、波形蛋白、N-钙黏素),进而迁移到间质组织中分化成肌成纤维细胞,并参与肾纤维化损害的发展^[6]。同时,AKI 时,肾组织缺血继而发生血管收缩、组织水肿、内皮细胞肿胀、毛细血管分解。肾血管收缩是由于内皮素-1、血管紧张素 II、血栓素 a₂ 和腺苷的增加,以及 NO 合成的减少所致,肾血管收缩使肾血管面积减少,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。缺氧一方面对肾小管上皮细胞、成纤维细胞和炎症细胞产生重要的影响,最终导致肾小管间质纤维化;另一方面亦可激活肾组织中的炎症反应,损伤肾小管上皮细胞,使之不能再分化,分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)减少,后者进一步导致血管稀疏,从而加重缺氧,形成恶性循环(图 2)。因此,慢性缺氧在 AKI 向 CKD 转化中起着重要作用。

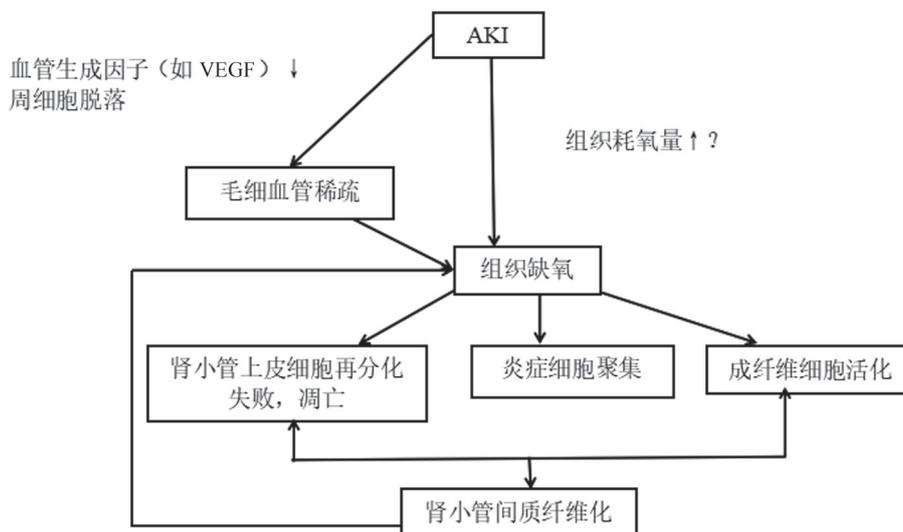
3 慢性炎症反应

炎症反应是 AKI 病理生理学的一个重要特征。



(左)正常情况下的肾小管间质;(右)损伤早期肾小管-间质纤维化。肾间质固有的成纤维细胞有的与管周毛细血管直接接触,称为周细胞,在微循环稳定中起重要作用。损伤后周细胞从毛细血管上脱落,导致毛细血管损伤、崩解,血管床面积减少;周细胞转分化为肌成纤维细胞。该过程是由炎症细胞、单核细胞和包括树突状细胞在内的常驻免疫细胞等的参与下完成的。Fibroblast (Pericyte): 成纤维细胞(周细胞); Capillary: 毛细血管; Dendritic cell: 树突状细胞; Monocyte: 单核细胞; Lymphocyte: 淋巴细胞。

图1 AKI之后肾小管-间质的病理改变导致肾脏纤维化^[6]



AKI之后肾脏微血管床面积减少(原因可能与肾小管上皮细胞血管生成因子, 如VEGF表达减少或周细胞脱落有关), 导致肾组织局部缺氧。缺氧损伤肾小管上皮细胞, 激活成纤维细胞, 诱导炎症反应, 这些因素导致了肾脏纤维化。肾小管间质纤维化反过来加重缺氧, 形成恶性循环, 最终导致CKD。

图2 肾脏缺氧在AKI向CKD转变中的作用^[9]

AKI后由于血管内皮细胞和肾小管上皮细胞的损伤, 导致细胞因子和趋化因子分泌增加, 炎症细胞如中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞浸润, 而炎症细胞能够分泌多种促炎性细胞因子, 包括白细胞介素-2 (interleukin 2, IL-2)、IL-6、转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF- α) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)。Shankar 等^[14]研究发现, 肾组织局部 TNF- α 受体 2 (TNF- α R2)、IL-6 的含量与 CKD 的发病率呈正相关, 说明炎症参与了 CKD 的发生。几项观察性研究表明, 尽管 AKI 后肾功能会恢复, 但肾脏仍存在持续性炎症, 这与炎症细胞因子的持续升高有关^[15]。人体内先天免疫系统的作用是至关重要的, 因为它的主要功能是清除受损组织, 促进修复。浸润的巨噬细胞是细胞损伤的关键因素。在 AKI 的早期, 巨噬细胞以促炎表型 M1 为主, 在修复阶段以非炎症表型 M2 为主^[16]。在这种情况下, 巨噬细胞的 Wnt 信号通路的长时间激活会加重肾脏间质纤维化, 导致不适当修复, 加速 CKD 进展^[17]。此外, 补体系统在缺血再灌注肾损伤的发病机制中起着重要作用, 可能参与了肾损伤的不适当修复。用 C1 抑制剂阻断补体经典通路和凝集素通路能减轻内皮细胞向间充质细胞转分化, 维持肾缺血再灌注模型后期微血管完整性, 减轻间质纤维化程度; 相反, C3a 和 C5a 能活化体外培养的内皮细胞, 导致内皮细胞向纤维细胞转变,

诱导肾脏纤维化的发生^[13]。最后, 一些证据表明, 获得性免疫系统不仅参与了 AKI 的发病, 而且还参与了 AKI 向 CKD 转变过程中的适应性反应。对老年小鼠的研究表明, 缺血性 AKI 模型中多个淋巴组织增生导致肾脏中的免疫细胞和促炎细胞因子的数量明显增加, 促进 CKD 的纤维化改变^[18]。以上研究均表明, 炎症在 AKI 和 CKD 的发生和发展中起重要作用, 它可能介导 AKI 后发生 CKD。

4 线粒体功能障碍

线粒体是有氧呼吸的主要场所, 为细胞行使功能提供能量, 是对各种损伤最为敏感的细胞器之一。肾脏是最需要能量的器官之一^[19]。在细胞损伤时, 最常见的病理改变为线粒体数量、大小和结构的改变。在 AKI 过程中, 线粒体结构和功能障碍导致 ATP 生成减少、细胞功能和结构发生改变, 进而导致肾功能永久丧失^[20], 转变为 CKD。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活物 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 是调节线粒体生物合成的关键性信号分子, 在 AKI 发生时, 肾脏固有细胞中 PGC-1 α 的表达显著下调^[21], 使线粒体合成减少, 进而加重肾脏缺氧, 导致肾小管上皮持续损伤, 最终导致肾间质纤维化。而激活 PGC-1 α 可改善动物模型的线粒体功能和完整性^[22]。促进线粒体的生成有望成为改善线粒体功

能, 抑制 AKI 转变为 CKD 的有效手段。

5 肾素-血管紧张素系统活化

肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 激活是 CKD 进展的公认的机制之一。不仅如此, 越来越多的证据表明, 在急性肾小管坏死导致 AKI 时, 患者肾内 RAS 表达上调, 并且与急性肾小管坏死的严重程度有关^[23]。RAS 阻断剂在 CKD 患者中被广泛使用, 它们在 CKD 患者中具有明确的保护作用。2016 年, Rodriguez-Remo 等^[24]研究了血管紧张素-II 1 型受体的激活对 AKI 向 CKD 转变的影响, 在肾脏血流灌注恢复之前给予 RAS 阻断剂氯沙坦钾片, 可以使肾脏血流量早期恢复、炎症反应减轻和低氧诱导因子 1- α 的活性增加, 从而有效地减轻 AKI 的严重程度, 阻止其向 CKD 转变, 表明氯沙坦可以诱导 VEGF 转录, 而 VEGF 能促进血管生成, 改善肾灌注, 减少慢性缺氧, 进而减少肾脏间质纤维化, 从而阻止向 CKD 的转变。Chou 等^[10]对 587 例接受心脏手术的患者进行分析, 发现在肾功能完全恢复后开始使用和继续使用 RAS 抑制剂, 继发 CKD 的概率较未使用 RAS 抑制剂的患者低 (26.6% vs 42.2%, $P = 0.005$)。以上证据说明 RAS 系统的活化在 AKI 向 CKD 转化过程中发挥重要作用。

6 表观遗传改变

在 AKI 过程中有很多种表观遗传机制改变, 其中研究最多得是染色质致密化、DNA 甲基化和组蛋白乙酰化 / 去乙酰化。这些修饰主要增加促炎性细胞因子和趋化因子, 如单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、补体蛋白 C3 的表达^[4], 参与肾组织结构和功能的改变, 导致 AKI 向 CKD 的转变。在肾脏缺血损伤后发生的表观遗传改变可以持续存在, 参与了细胞对氧化应激、缺氧和线粒体损伤等极端环境的适应, 并促进慢性炎症、纤维化和 CKD 的发展。

7 组织和细胞衰老

AKI 所诱导的细胞和组织衰老可能是 AKI 向 CKD 转变的一个重要的病理生理过程^[25]。 α -klotho 蛋白是一种公认的抗衰老因子, 在维持肾脏内稳态中发挥积极的作用^[26]。动物模型显示, α -klotho 蛋白在缺血再灌注损伤时表达下调, 这可能是缺血再灌注损伤以及炎症介质 (如 TNF- α 、干扰素- γ) 和

补体系统降低 α -klotho 蛋白表达所致, 导致不适当修复, 从而加速细胞和组织的衰老过程^[27]; 反之, 保留 α -klotho 蛋白的表达及其抗氧化和抗炎作用有利于在 AKI 后的修复阶段延缓衰老过程。Notch 信号通路被认为是激活衰老分子 (p21、p16Ink4a) 的信号途径, 它的激活促进肾小管上皮细胞增殖, 促进间质纤维化^[28]。

8 结语及展望

综上所述, AKI 向 CKD 转化的机制极其复杂, 虽然人们对 AKI 向 CKD 转变的病理生理过程的认识日益增加, 但是其中许多具体的机制仍不完全明确, 并且目前尚没有有效的预防及治疗策略。因此, 深入研究 AKI 与 CKD 之间的关系及机制有助于找到防止 AKI 向 CKD 转化的新的靶点, 研发出有效阻止 AKI 向 CKD 转变的手段, 造福于更多的 CKD 患者, 减轻全球公共卫生负担。

[参 考 文 献]

- [1] Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int*, 2012, 81: 819-25
- [2] Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest*, 2007, 117: 524-9
- [3] Heung M, Steffick DE, Zivin K, et al. Acute kidney injury recovery pattern and subsequent risk of CKD: an analysis of Veterans Health Administration data. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67: 742-52
- [4] Rodríguez-Romo R, Berman N, Gómez A, et al. Epigenetic regulation in the acute kidney injury to chronic kidney disease transition. *Nephrology*, 2015, 20: 736-43
- [5] Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*, 2012, 81: 442-8
- [6] Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, et al. Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26: 1765-76
- [7] Basile DP, Bonventre JV, Mehta R, et al. Progression after AKI: understanding maladaptive repair processes to predict and identify therapeutic treatments. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 27: 687-97
- [8] Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR, et al. Epithelial cell cycle arrest in G₂/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat Med*, 2010, 16: 535-43
- [9] Tanaka S, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia as a key player in the AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 307: 1187-95
- [10] Chou YH, Huang TM, Chu TS. Novel insights into acute kidney injury-chronic kidney disease continuum and the role of renin-angiotensin system. *J Formos Med Assoc*,

- 2017, 116: 652-9
- [11] Basile DP, Friedrich JL, Spahic J, et al. Impaired endothelial proliferation and mesenchymal transition contribute to vascular rarefaction following acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300: F721-33
- [12] Castellano G, Stasi A, Intini A, et al. Endothelial dysfunction and renal fibrosis in endotoxemia-induced oliguric kidney injury: possible role of LPS-binding protein. *Crit Care*, 2014, 18: 520
- [13] Curci C, Castellano G, Stasi A, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition and renal fibrosis in ischaemia/reperfusion injury are mediated by complement anaphylatoxins and Akt pathway. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29: 799-808
- [14] Shankar A, Sun L, Klein BE, et al. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Kidney Int*, 2011, 80: 1231-8
- [15] Ko GJ, Grigoryev DN, Linfert D, et al. Transcriptional analysis of kidneys during repair from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers of AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298: F1472-83
- [16] Lee S, Huen S, Nishio H, et al. Distinct macrophage phenotypes contribute to kidney injury and repair. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22: 317-26
- [17] Zhou D, Tan RJ, Fu H, et al. Wnt/ β -catenin signaling in kidney injury and repair: a double-edged sword. *Lab Invest*, 2016, 96: 156-67
- [18] Sato Y, Mii A, Hamazaki Y, et al. Heterogeneous fibroblasts underlie age-dependent tertiary lymphoid tissues in the kidney. *JCI Insight*, 2016, 1: e87680
- [19] Bhargava P, Schnellmann RG. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13: 629-46
- [20] Gómez H, Kellum JA, Ronco C. Metabolic reprogramming and tolerance during sepsis-induced AKI. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13: 143-51
- [21] Liu Q, Krishnasamy Y, Rehman H, et al. Disrupted renal mitochondrial homeostasis after liver transplantation in rats. *PLoS One*, 2015, 10: e0140906
- [22] Hasegawa K, Wakino S, Yoshioka K, et al. Kidney-specific overexpression of Sirt1 protects against acute kidney injury by retaining peroxisome function. *J Biol Chem*, 2010, 285: 13045-56
- [23] Wei C, Jin L, Zhou Z, et al. Overexpression of intrarenal renin-angiotensin system in human acute tubular necrosis. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41: 746-56
- [24] Rodriguez-Romo R, Benitez K, Barrera-Chimal J, et al. AT1 receptor antagonism before ischemia prevents the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2016, 89: 363-73
- [25] Ferenbach DA, Bonventre JV. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11: 264-76
- [26] Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Renal production, uptake, and handling of circulating α klotho. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27: 79-90
- [27] Castellano G, Intini A, Stasi A, et al. Complement modulation of anti-aging factor klotho in ischemia/reperfusion injury and delayed graft function. *Am J Transplant*, 2016, 16: 325-33
- [28] Sörensen-zender I, Rong S, Susnik N, et al. Renal tubular Notch signaling triggers a prosenescent state after acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306: F907-15