DOI:10.16016/j.2097-0927.202303108

DcR2 与急性肾损伤患者临床及病理特征的相关性分析

易香伶,罗 佳,柏利华,王梨名,汪晓月,喻 芳,陈客宏,陈 佳,何娅妮 400042 重庆,陆军特色医学中心肾内科

[摘要] **目的** 拟探讨诱骗受体 2(decoy receptor 2,DcR2)与急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)患者临床指标与病理损伤的相关性。**方法** 纳入陆军特色医学中心肾内科 2018 年 1 月至 2021 年 11 月 51 例经肾活检诊断 AKI 患者及对照患者 20 例。ELISA 检测患者尿 DcR2/Cr 水平;相关性分析尿 DcR2/Cr 水平与肾小管 DcR2 表达量、肾功指标之间的相关性;利用免疫组化检测 DcR2 表达与定位,免疫荧光共染分析 DcR2 与肾小管间质纤维化标志物 α-SMA、FSP1 之间的共定位关系。**结果** AKI 组尿 DcR2/Cr 显著高于对照组($P<0.05$); DcR2 特异性高表达于 AKI 患者肾小管上皮细胞,DcR2 表达阳性率高于对照组($P<0.01$);尿 DcR2/Cr 与尿素氮、肌酐呈正相关($r=0.426$,$P<0.05$;$r=0.462$,$P<0.05$),与 eGFR 呈负相关($r=0.536$,$P<0.01$);AKI 组患者肾组织 DcR2 表达量与尿 DcR2/Cr、肾小管萎缩及间质纤维化程度呈正相关($r=0.808$、0.457,$P<0.01$);DcR2 阳性的肾小管细胞周围高表达纤维化标志物 α-SMA 与 FSP-1。**结论** AKI 患者尿 DcR2/Cr 及肾组织 DcR2 表达变化与肾功能指标及肾组织慢性损伤密切相关,提示 DcR2 或可作为评估 AKI 损伤及预后的潜在生物标志物。

[关键词] 诱骗受体 2;急性肾损伤;生物标志物;相关性分析

[中图法分类号] R362; R446.12; R692.02 [文献标志码] A

Correlation of decoy receptor 2 with clinical and pathological characteristics of acute kidney injury

YI Xiangling, LUO Jia, BAI Lihua, WANG Liming, WANG Xiaoyue, YU Fang, CHEN Kehong, CHEN Jia, HE Yani
Department of Nephrology, Army Medical Center of PLA, Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation between decoy receptor 2 (DcR2) and clinical indicators and pathological damage in patients with acute kidney injury (AKI). **Methods** A total of 51 AKI patients diagnosed with renal biopsy and 20 healthy controls admitted to our department between January 2018 and November 2021 were recruited in this study. ELISA was used to measure their urinary DcR2/Cr levels. Correlations of urinary DcR2/Cr levels with renal tubular DcR2 expression and renal function indicators were analyzed. Immunohistochemical assay was employed for DcR2 expression and location, and immunofluorescence co-staining was performed to analyze the colocalization of DcR2 and fibrotic markers (α-SMA and FSP1). **Results** Urinary DcR2/Cr was significantly higher in the AKI group than the control group ($P<0.05$), and DcR2 was specifically highly expressed in the tubular cells, and the positive rate of DcR2 expression was higher in AKI patients than the control group ($P<0.01$). Urinary DcR2/Cr levels were positively correlated with urea nitrogen and creatinine ($r=0.426$, $P<0.05$; $r=0.462$, $P<0.05$), and negatively correlated with estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($r=0.536$, $P<0.01$). Renal DcR2 expression level was positively correlated with urinary DcR2/Cr levels, tubular atrophy and severity of

[基金项目] 重庆市科卫联合医学科研项目青年项目(2023QNXM011);创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室(SKLKF202202)

[通信作者] 何娅妮,E-mail:heynmail@163.com
陈 佳,E-mail:chenjiasnk@163.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

interstitial fibrosis in AKI patients ($r=0.808$, $r=0.457$, $P<0.01$). Moreover, fibrotic markers α-SMA and FSP-1 were highly expressed around the DcR2-positive renal tubular cells. **Conclusion** The changes in urinary DcR2/Cr levels and renal DcR2 expression level are closely associated with renal function indicators and chronic renal injury in AKI patients, suggesting that DcR2 could be possibly used as a potential biomarker to assess kidney injury and prognosis.

[**Key words**] decoy receptor 2; acute kidney injury; biomarker; correlation analysis

Supported by the Joint Medical Research Project for Young Scholars of Chongqing Science and Technology Commission and Chongqing Health Commission (2023QNXM011) and the Project of State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury (SKLKF202202). Corresponding author: HE Yani, E-mail: heynmail@163.com; CHEN Jia, E-mail: chenjiasnk@163.com

急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)是急危患者中的常见合并症,在住院患者中发病率为21.6%,病死率23.9%~60%;存活的AKI患者30%~70%进展为慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD),2~5年进展为终末期肾脏病或终生需要透析的患者可达30%[1-4]。目前研究认为,AKI后存活肾小管细胞再生修复障碍是AKI进展为CKD的重要原因,并且肾小管细胞衰老是其主要细胞生物学事件之一。诱骗受体2(decoy receptor 2,DcR2),被认为是衰老细胞的生物标志[5],既往研究发现与肿瘤分化程度及预后有关[6-7]。DcR2为Ⅱ型跨膜受体,胞外段易被剪切[8],在血清及尿液中可被检测[9],既往研究发现血清DcR2可用于评估前列腺癌患者的预后[7]。在糖尿病肾病及IgA肾病肾组织中研究发现DcR2特异表达于衰老肾小管上皮细胞,且尿DcR2水平与肾间质纤维化损伤密切相关[10-11],进一步体内外研究表明DcR2可通过介导肾小管细胞衰老表型加速肾间质纤维化[12-13]。在缺血再灌注损伤大鼠模型中,发现尿DcR2水平可反映AKI大鼠损伤程度及预后[14]。但迄今为止,尚不明确DcR2在AKI患者肾组织中的表达变化,以及尿DcR2水平变化的意义。本研究拟分析AKI患者尿液DcR2/Cr水平、肾组织DcR2表达,及其与肾组织损伤程度和肾功能之间的相关性,旨在为评估AKI损伤程度及预后提供潜在生物标志物。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入2018年1月至2021年11月在陆军特色医学中心肾内科经肾活检诊断为急性肾损伤患者51例,肾功能符合改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)对于AKI的诊断标准:48 h内Scr上升≥26.4 mmol/L,或在7 d内较基础值增加≥50%;年龄≥18岁。排除合并肾病综合征、慢性肾脏病、肿瘤、严重的心脏及肝脏疾病患者。对照组纳入陆军特色医学中心泌尿外科2018年1-12月肾错构瘤切除的20例患者,且肾组织经常规病理染色证实无病变的患者。患者尿液样本于肾活检穿刺前1 d收集,在15 min 3 000 r/min的离心条件下吸取上清液,冻存于-80 ℃冰箱。本研究通过本中心伦理委员会批准(伦理审查批件号:2022-113),参与研究的患者均签署知情同意书。

1.2 酶联免疫吸附测定方法检测尿DcR2水平

采用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)方法,按照人DcR2 ELISA试剂盒(上海恒远生物科技有限公司)说明书检测尿液中DcR2水平。将尿标本用试剂盒配套的样本稀释液稀释5倍,37 ℃孵育30 min。为了避免肾小管对尿液稀释与浓缩的影响,尿液DcR2水平使用尿肌酐校正。

1.3 肾组织病理评分

对肾组织分别进行急性损伤和慢性损伤病理评分。急性损伤定义为肾小管上皮细胞坏死、脱落、基底膜裸露,炎细胞浸润;慢性损伤定义为肾小管萎缩及间质纤维化程度;均采用半定量评分:0分,无病变;1分,<25%的病变面积;2分,25%≤x<50%的病变面积;3分,50%≤x<75%的病变面积;4分,≥75%的病变面积[15-17]。

1.4 免疫组化检测肾组织DcR2表达

DcR2检测采用EnVision二步法。将肾组织固定包埋,切片厚度2 μm,脱蜡水化,抗原修复,3% H_2O_2溶液除去内源性过氧化物酶,山羊血清封闭,一抗使用兔抗人DcR2单克隆抗体(1∶500),并在4 ℃下孵育过夜,标本均在同一条件下检测。细胞膜和(或)细胞质呈棕黄色为DcR2表达阳性细胞。随机选取3~6个200倍高倍视野,对DcR2表达阳性的肾小管进行计数,计算肾小管上皮细胞DcR2阳性表达百分率,取其平均值作为衡量指标。2名计数人员为本研究不相关的病理医师。

1.5 免疫荧光共染

切片常规脱蜡、水化及抗原修复。一抗为兔抗DcR2抗体[英国艾博抗(上海)贸易有限公司

ab108421;1∶100]、鼠抗 α-SMA(中国武汉博士德生物工程有限公司 BM0002;1∶100)、兔抗 FSP-1[英国艾博抗(上海)贸易有限公司 ab197896;1∶100],二抗为 FITC 标记的山羊抗小鼠 IgG(中国碧云天生物技术公司 A0568;1∶100)、Cy3 标记的山羊抗兔 IgG 和 FITC 标记的山羊抗兔 IgG(中国碧云天生物技术公司 A0516 和 A0562;1∶100)。最后使用 DAPI(中国碧云天生物技术公司 C1006)染色细胞核 10 min,PBS 洗涤后甘油封片。使用荧光成像显微镜(日本尼康株式会社)采集图像。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 26.0 及 GraphPad Prism 9.0 统计学软件进行统计分析和处理,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),相关性分析采用 Pearson 相关分析法;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验,采用 Spearman 检验进行相关性分析。分类变量以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

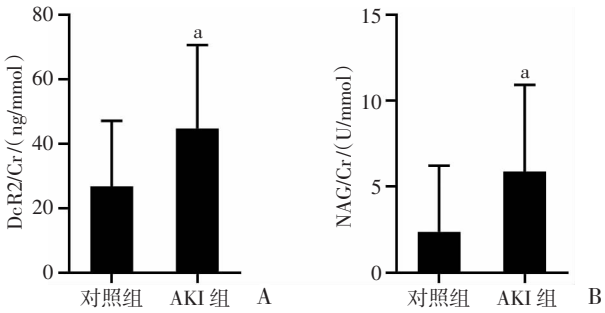
本研究共纳入 51 例 AKI 患者(表 1),其中男性 30 例,女性 21 例,健康对照组中男性 7 例,女性 13 例。AKI 组血清学指标尿酸、尿素氮、胱抑素 C、血肌酐水平较对照组升高($P<0.05$),但尿液指标尿肌酐水平较对照组降低($P<0.05$),而年龄、性别、收缩压、舒张压在 2 组中差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。病因分析显示药物导致的 AKI 比例最高。

表 1 AKI 患者的临床指标特征[$\bar{x}\pm s$,n(%),$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	对照组(n=20)	AKI 组(n=51)	P
年龄/岁	37±15	46±19	0.080
男性	7(35.0)	30(58.8)	0.071
收缩压/mmHg	124±21	133±22	0.146
舒张压/mmHg	74±12	77±14	0.639
病因/%			
药物	-	45.1	
感染	-	25.5	
免疫介导	-	9.8	
其他	-	19.6	
尿酸/(μmol/L)	328.73±88.27	515.10±243.35	<0.001
尿素氮/(μmol/L)	4.30(3.68,5.38)	11.36(7.85,19.61)	<0.001
胱抑素 C/(mg/L)	0.93(0.80,1.02)	2.51(1.80,4.07)	<0.001
尿肌酐/(mmol/L)	14.38(7.06,16.58)	5.45(3.84,7.68)	<0.001
血肌酐/(μmol/L)	63.90(53.20,76.50)	237.00(149.00,587.00)	<0.001
eGFR/(mL/min)×1.73 m^2	114.57(92.86,124.91)	18.95(8.47,39.65)	<0.001

2.2 AKI 患者尿 DcR2/Cr 与肾功能指标的相关性

由于肾小管对尿液有稀释与浓缩的影响,将测得的尿 DcR2 水平及尿 N-乙酰-β 氨基葡萄糖苷酶(N-Acetyl-β-D-glucosaminidase, NAGase 或 NAG)用尿肌酐校正,获得尿 DcR2/Cr 及 NAG/Cr 值。AKI 组尿 DcR2/Cr 与 NAG/Cr 水平均较对照组升高,差异有统计学意义($P<0.05$,图 1)。尿 DcR2/Cr 水平与血清学指标尿素氮、血肌酐及尿液生物标志物尿 NAG/Cr 呈正相关,与 eGFR 呈负相关,与年龄、血压等其他临床指标无关(表 2)。



a:$P<0.01$,与对照组比较

A:尿 DcR2/Cr 水平;B:尿 NAG/Cr 水平

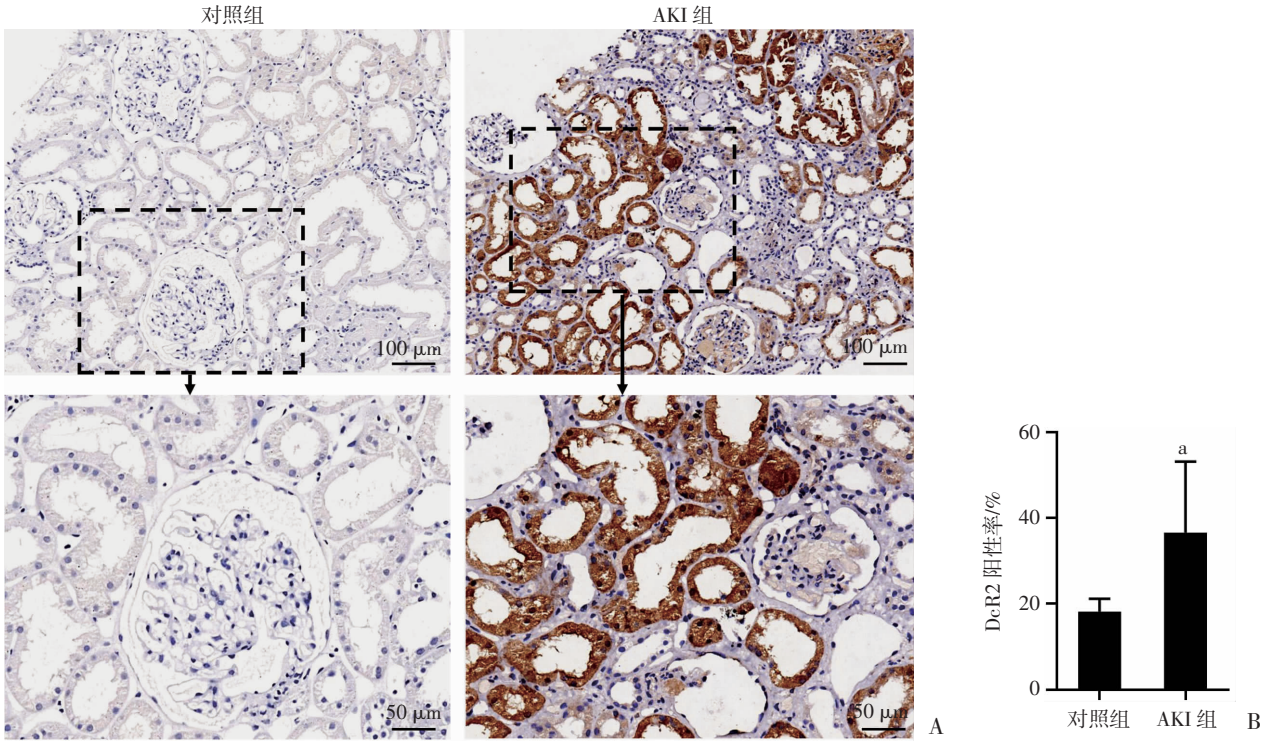
图 1 对照组与 AKI 组的尿 DcR2/Cr、NAG/Cr 水平

表 2 尿 DcR2/Cr 与临床指标的相关性

项目	尿 DcR2/Cr	
	r	P
年龄	0.104	0.578
收缩压	0.299	0.103
舒张压	0.168	0.368
24 h 尿量	0.219	0.294
24 h 尿蛋白	0.092	0.634
尿酸	-0.011	0.951
尿素氮	0.426	0.017
胱抑素 C	0.259	0.192
血肌酐	0.462	0.009
eGFR	-0.536	<0.001
尿 NAG/Cr	0.461	0.009

2.3 DcR2 在 AKI 患者肾组织中的表达及分布

为了研究 DcR2 在肾组织中的表达量及定位分布,采用免疫组织化学方法检测 DcR2 在 AKI 患者肾组织中的表达。如图 2 所示,对照组中 DcR2 表达较少,而在 AKI 患者中 DcR2 高表达于肾小管上皮细胞的胞膜及胞浆,且肾小管 DcR2 阳性表达率明显高于对照组($P<0.01$)。



A:对照组与 AKI 组患者肾组织免疫组化染色;B:肾小管上皮细胞 DcR2 阳性率 a:$P<0.01$,与对照组比较

图 2 对照组与 AKI 患者肾小管上皮细胞 DcR2 的表达及分布

2.4 肾小管上皮细胞 DcR2 表达量与尿 DcR2/Cr 及病理损伤评分的相关性

由于 DcR2 特异性高表达于 AKI 肾小管细胞,其胞外段可被剪切,从而可在尿液中被检测。对肾组织 DcR2 表达量与尿 DcR2/Cr 进行相关性分析,结果表明肾小管细胞 DcR2 阳性表达率与尿 DcR2/Cr 水平呈正相关($r=0.808$,$P<0.001$)(图 3)。对 AKI 患者肾组织进行病理损伤评分(图 4),进一步相关性分析表明肾小管 DcR2 表达量与慢性损伤评分即肾小管间质纤维化程度呈正相关($r=0.457$,$P=0.001$),与急性损伤评分不相关($r=0.072$,$P=0.615$),提示 DcR2 可能参与 AKI 患者肾小管间质纤维化发生发展。

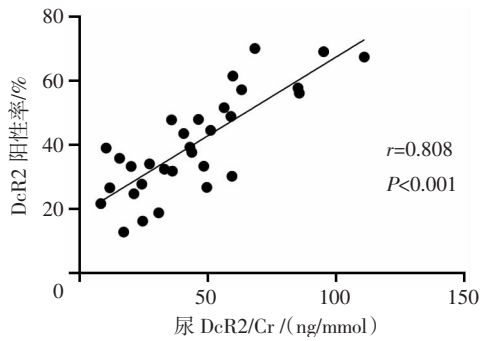


图 3 肾小管 DcR2 阳性率与尿 DcR2/Cr 水平的相关性分析

2.5 DcR2 与纤维化标志共定位分析

为了进一步研究 DcR2 与 AKI 患者肾间质纤维化之间的关系,采用免疫荧光共染分析 DcR2 与纤维化标志 α-SMA 及 FSP-1 的共定位情况。结果显示 DcR2 阳性肾小管细胞周围高表达 α-SMA 及 FSP-1(图 5、6),表明 DcR2 阳性肾小管上皮细胞与 AKI 后肾间质纤维化密切相关。

3 讨论

AKI 是由多病因引起的临床综合征,其发病机制复杂,病理表现多样,临床特征异质性大。近年来 AKI 发病率逐年升高,病死率居高不下且极易发展为慢性肾脏病及终末期肾病[18-19]。目前诊断 AKI 需要至少 2 次血肌酐值,且血清肌酐升高时肾脏的损伤已经进展至严重失代偿状态,缺乏敏感度和特异度[20],临床迫切需要更加敏感特异的生物标志物以早期诊断 AKI 或精准评估 AKI 预后,从而尽早干预以避免肾功能持续受损,改善肾脏预后。

3.1 肾小管上皮细胞衰老促进 AKI 向 CKD 转变

肾小管上皮细胞在缺血缺氧及肾毒素等损害刺激下是最容易受损的肾实质细胞,可发生坏死、凋亡、衰老等细胞生物学事件。肾小管上皮细胞富含大量线粒体,AKI 后极易发生细胞衰老[21]。肾小管细胞衰老不

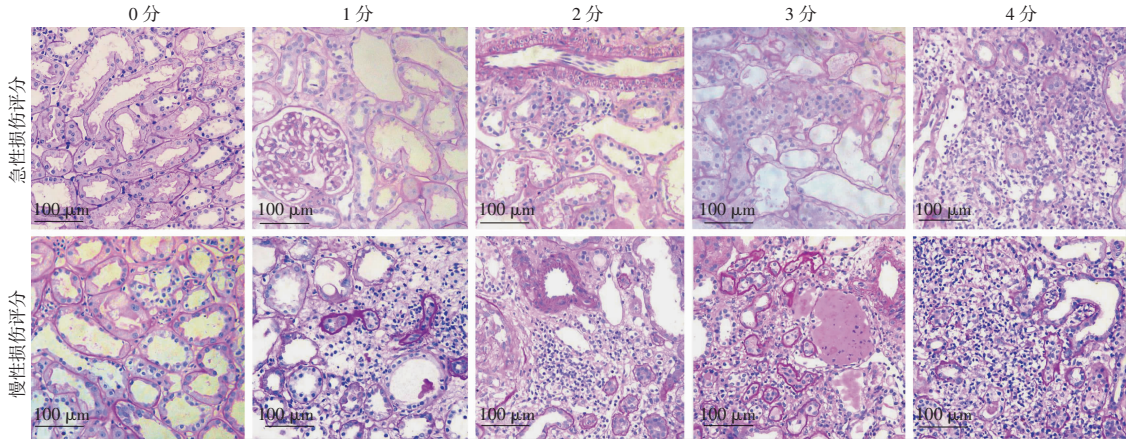


图 4　AKI 患者肾组织急性及慢性病理改变与评分(PAS 染色)

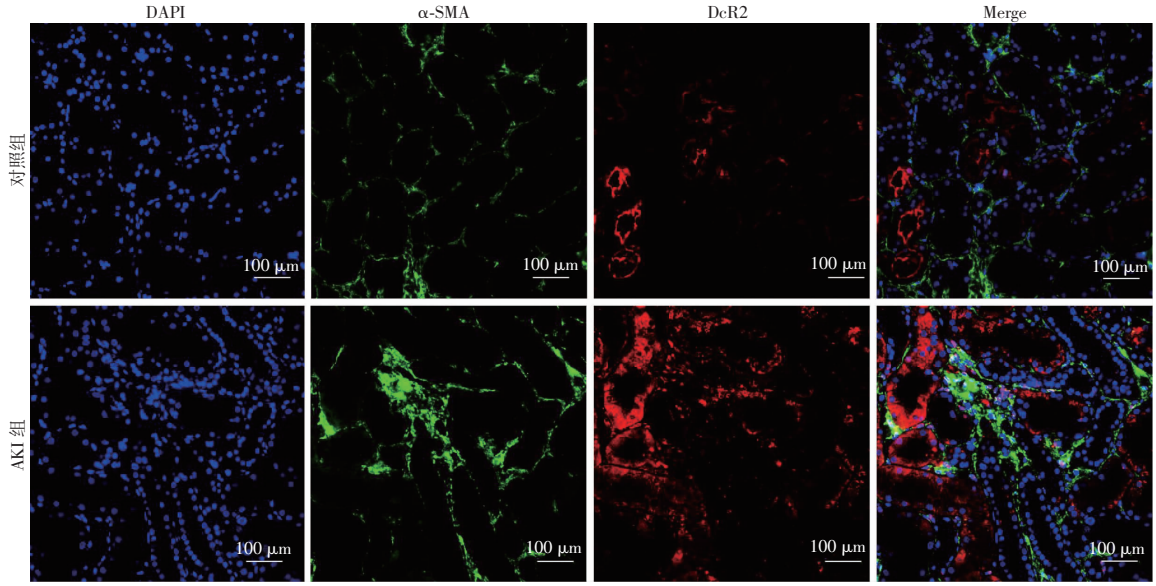


图 5　DcR2 与纤维化标志物 α-SMA 共定位情况(免疫荧光染色)

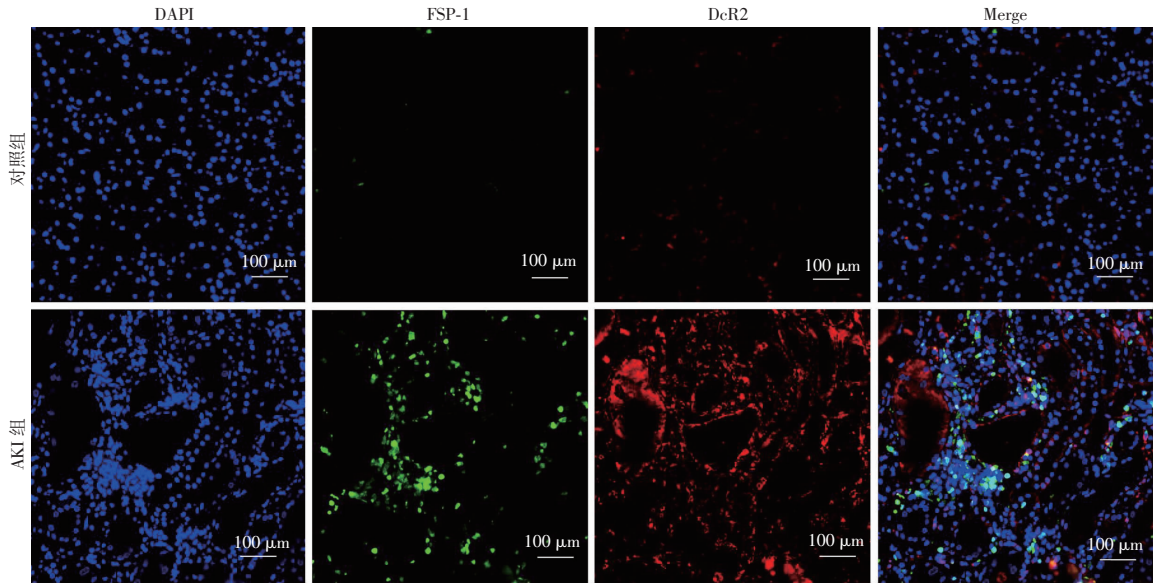


图 6　DcR2 与成纤维细胞标志物 FSP-1 共定位情况(免疫荧光染色)

仅抑制细胞增殖,而且还可分泌炎症因子、趋化因子等衰老相关分泌表型[22],从而导致 AKI 肾脏不良修复,促进 AKI 向 CKD 进展;当抑制肾小管细胞衰老可促进肾脏修复[5],进而改善 AKI 预后。因此,肾小管上皮细胞衰老是 AKI 向 CKD 转变的一个重要的病理生理过程。

3.2 衰老标志物 DcR2 与肾功能损伤程度之间的关系

DcR2 是肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体,相对分子质量为 42 KDa,通过激活 NF-κB 通路抵抗细胞凋亡[23],是细胞衰老的生物标志物[5]。既往研究表明在前列腺癌及乳腺癌等肿瘤细胞中均高表达 DcR2,与肿瘤细胞转移以及预后不良等情况相关[7,24]。在肾脏疾病方面,研究证实尿 DcR2/Cr 可从肾小管细胞衰老角度评估 IgA 肾小管间质损伤[25]。本课题组前期在肾缺血再灌注损伤大鼠模型中研究发现,轻度损伤组尿 DcR2/Cr 于第 1 天达峰值后逐渐回落至正常水平,重度损伤组于 3 d 后达峰值后逐渐回落,但 35 d 后仍高于对照组,表明尿 DcR2/Cr 与 AKI 损伤程度及预后相关[26]。本研究进一步在 AKI 患者中发现尿 DcR2/Cr 水平显著高于对照组,与 eGFR 负相关,这与前期的研究结果具有一致性[26]。虽然部分 AKI 患者由于少尿甚至无尿等情况而缺乏尿液 DcR2/Cr 数据,但现有数据仍表明尿 DcR2/Cr 水平与肾功能损伤程度密切相关。当前临床常用血肌酐及胱抑素 C 评估 AKI 预后,具有一定的局限性。原因在于血肌酐不仅不能鉴别急慢性肾损伤,也不能反映肾脏损伤的性质、部位及程度。胱抑素 C 主要由有核细胞产生,几乎被肾小球过滤,约 99%被近端小管重吸收和分解代谢,肌肉质量、吸烟、炎症、肥胖、甲状腺疾病、恶性肿瘤和糖皮质激素会影响胱抑素 C 水平,从而降低其作为肾脏损伤预后评估的价值[27]。

3.3 DcR2 与肾小管间质纤维化相关

本研究利用免疫组化法检测发现 DcR2 特异表达于近端肾小管上皮细胞胞膜和胞浆,与糖尿病肾病及 IgA 肾病中表达部位一致[10-11],且 AKI 组患者 DcR2 表达阳性率高于对照组患者。相关性分析表明肾小管细胞 DcR2 表达水平与肾小管萎缩与间质纤维化面积呈正相关,与前期在肾缺血再灌注损伤大鼠实验中的结果一致[26]。以上提示,肾组织 DcR2 表达可能参与 AKI 后肾组织纤维化。既往在糖尿病肾病及 IgA 肾病中发现,DcR2 与衰老标志物(P16、P21)和纤维化标志物共表达,通过介导肾小管细胞衰老表型促进了肾小管间质纤维化,从而导致肾脏疾病进展[12-13,28]。在缺血再灌注损伤大鼠肾组织中,DcR2 阳性衰老细胞周围高表达肾间质纤维化标志 α-SMA 与 Collagen Ⅳ[26],本研究在 AKI 患者肾组织样本中发现 α-SMA 与 FSP-1 主要呈现在 DcR2 阳性肾小管细胞周围。上述结果提示,DcR2 可能促进 AKI 肾小管间质纤维化的发生发展,DcR2 可作为评估 AKI 患者肾脏预后的潜在生物标志物。

综上所述,AKI 患者肾组织及尿液 DcR2 的表达与其肾组织损伤程度及肾功能显著相关,表明尿 DcR2 可作为评估 AKI 肾小管损伤及预后的潜在无创性生物标志物。然而本研究为小样本单中心横断面研究,未来需要扩大样本量并进行队列研究,以进一步确立尿 DcR2 在判断 AKI 预后中的价值。此外,DcR2 作为衰老细胞生物标志,特异性表达于肾小管细胞,提示 DcR2 或可作为清除衰老肾小管细胞的靶标,尚需进一步体内外研究证明靶向干预 DcR2 在改善 AKI 肾脏预后中的作用。

参考文献:

[1] SUSANTITAPHONG P, CRUZ D N, CERDA J, *et al*. World incidence of AKI: a meta-analysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013, 8(9): 1482-1493. DOI: 10.2215/CJN.00710113.

[2] 杨莉. 急性肾损伤发病与修复的机制[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2013, 2(3): 120-124. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2013.03.003.
YANG L. Mechanisms of injury and repair of acute kidney injury[J]. Chin J Kidney Dis Invest (Electr Ed), 2013, 2(3): 120-124. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2013.03.003.

[3] BELLOMO R, RONCO C, MEHTA R L, *et al*. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th *Paris* International Conference[J]. Ann Intensive Care, 2017, 7(1): 49. DOI: 10.1186/s13613-017-0260-y.

[4] HOSTE E A J, KELLUM J A, SELBY N M, *et al*. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(10): 607-625. DOI: 10.1038/s41581-018-0052-0.

[5] GORGOULIS V, ADAMS P D, ALIMONTI A, *et al*. Cellular Senescence: Defining a Path Forward[J]. Cell. 2019;179(4):813-827. DOI:10.1016/j.cell.2019.10.005.

[6] LALAOUI N, MORLÉ A, MÉRINO D, *et al*. TRAIL-R4 promotes tumor growth and resistance to apoptosis in cervical carcinoma HeLa cells through AKT[J]. PLoS One. 2011;6(5):e19679. DOI:10.1371/journal.pone.0019679.

[7] VINDRIEUX D, RÉVEILLER M, CHANTEPIE J, *et al*. Down-regulation of DcR2 sensitizes androgen-dependent prostate cancer LNCaP cells to TRAIL-induced apoptosis[J].

Cancer Cell Int, 2011, 11: 42.

[8] KIMBERLEY F C, SCREATON G R. Following a TRAIL: update on a ligand and its five receptors[J]. Cell Res. 2004; 14(5):359-372. DOI:10.1038/sj.cr.7290236.

[9] DUIKER E W, MOM C H, DE JONG S, *et al*. The clinical trail of TRAIL[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(14): 2233-2240. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.03.018.

[10] CHEN J, ZHANG W W, CHEN K H, *et al*. Urinary DcR2 is a novel biomarker for tubulointerstitial injury in patients with diabetic nephropathy[J]. Am J Physiol Ren Physiol, 2017, 313(2): F273-F281. DOI: 10.1152/ajprenal.00689.2016.

[11] CHEN J, HU W, XIAO F, *et al*. DCR2, a cellular senescent molecule, is a novel marker for assessing tubulointerstitial fibrosis in patients with immunoglobulin a nephropathy[J]. Kidney Blood Press Res, 2019, 44(5): 1063-1074. DOI: 10.1159/000502233.

[12] CHEN J, CHEN K H, XIAO F, *et al*. Decoy receptor 2 mediation of the senescent phenotype of tubular cells by interacting with peroxiredoxin 1 presents a novel mechanism of renal fibrosis in diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2020, 98(3): 645-662. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.026.

[13] CHEN J, CHEN K H, WANG L M, *et al*. Decoy receptor 2 mediates the apoptosis-resistant phenotype of senescent renal tubular cells and accelerates renal fibrosis in diabetic nephropathy[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(6): 522. DOI: 10.1038/s41419-022-04972-w.

[14] 刘佳睿, 陈佳, 陈客宏, 等. 缺血再灌注大鼠肾组织及尿液 DcR2 表达变化与肾损伤的关系[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(4): 342-348. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201608163.
LIU J R, CHEN J, CHEN K H, *et al*. DcR2 expression in renal tissue and urine after ischemia reperfusion related to kidney injury in rats[J]. J Third Mil Med Univ, 2017, 39(4): 342-348. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201608163.

[15] YANG L, BROOKS C R, XIAO S, *et al*. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney[J]. J Clin Invest, 2015, 125(4): 1620-1636. DOI: 10.1172/JCI75417.

[16] 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. DOI: 10.1038/nm.2144.

[17] CANAUD G, BROOKS C R, KISHI S, *et al*. Cyclin G1 and TASCC regulate kidney epithelial cell G_2-M arrest and fibrotic maladaptive repair[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(476): eaav4754. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav4754.

[18] YANG L, XING G, WANG L, *et al*. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2015, 386(10002): 1465-1471. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00344-X.

[19] KELLUM J A, ROMAGNANI P, ASHUNTANTANG G, *et al*. Acute kidney injury[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 52. DOI: 10.1038/s41572-021-00284-z.

[20] ALBERT C, HAASE M, ALBERT A, *et al*. Biomarker-guided risk assessment for acute kidney injury: Time for clinical implementation? [J] Ann Lab Med, 2021, 41(1): 1-15. DOI: 10.3343/alm.2021.41.1.1.

[21] JIN H, ZHANG Y, DING Q, *et al*. Epithelial innate immunity mediates tubular cell senescence after kidney injury[J]. JCI Insight, 2019, 4(2): e125490. DOI: 10.1172/jci.insight.125490.

[22] LI Y X, LERMAN L O. Cellular senescence: A new player in kidney injury[J]. Hypertension, 2020, 76(4): 1069-1075. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14594.

[23] HALL M A, CLEVELAND J L. Clearing the TRAIL for Cancer Therapy[J]. Cancer Cell. 2007;12(1):4-6. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.06.011.

[24] REILLY E O, TIRINCSI A, LOGUE S E, *et al*. The Janus face of death receptor signaling during tumor immunoediting [J]. Front Immunol, 2016, 7: 446. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00446.

[25] 胡威, 陈佳, 林利容, 等. 尿 DcR2/Cr 评价 IgA 肾病肾小管间质损伤程度[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(20): 2030-2034. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201706113.
HU W, CHEN J, LIN L R, *et al*. Urinary DcR2/Cr in evaluation of renal tubulointerstitial injury for IgA nephropathy[J]. J Third Mil Med Univ, 2017, 39(20): 2030-2034. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201706113.

[26] 刘佳睿. 缺血再灌注大鼠肾组织及尿 DcR2 的变化与肾损害慢性化的关系[D]. 重庆: 第三军医大学.
LIU J R. The expression of renal and urinary DcR2 in I/R injury and its relationship with chronic progression [D]. Chongqing: Third Military Medical University.

[27] COSTANZO M R, BARASCH J. Creatinine and cystatin C: not the troponin of the kidney[J]. Circulation, 2018, 137(19): 2029-2031. DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.118.033343.

[28] DAI H Z, HU W, LIN L R, *et al*. Tubular decoy receptor 2 as a predictor of prognosis in patients with immunoglobulin A nephropathy[J]. Clin Kidney J, 2021, 14(5): 1458-1468. DOI: 10.1093/ckj/sfaa257.

(**收稿**:2023-03-16;**修回**:2023-06-21)

(编辑 刘秋池)