doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.06.017

· 综述 ·

参与急性肾损伤发病机制的细胞及细胞因子概述

龚紫林,李志辉(湖南省儿童医院,湖南长沙 410007)

[中图分类号]R725.9 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2020)06-0051-04

Overview of Cells and Cytokines Involved in Pathogenesis of Acute Kidney Injury

Gong Zilin, Li Zhihui (*Hunan Children's Hospital, Hunan Changsha* 410007, *China*)

急性肾损伤(acute kindey injure,AKI)是儿科肾脏疾病常见并发症,在儿科重症监护病房(PICU),AKI 的发生率约为 26.9%[1]。根据 2011 年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease:Improving Global Outcomes,KDIGO)指南,AKI 定义为 48 h 内血肌酐增高≥0.3 mg/dL(26.5 μmol/L),或 7 d 内血肌酐增高达 1.5 倍基础值,或持续 6 h 尿量<0.5 mL/(kg·h)[2]。AKI 具有起病急、早期诊断困难、进展快、病死率高等特点,是发生慢性肾脏疾病的重要危险因素[3-4]。因此,了解 AKI 的发病机制、寻找早期有效识别及治疗 AKI 的药物十分关键。AKI 的发病机制十分复杂,目前尚未完全明确,许多细胞,如肾小管上皮细胞、肾小球内皮细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等,以及各种细胞所分泌的细胞因子,如肾脏损伤分子-1(KIM-1)、中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、白细胞介素(IL)等,此外还包括其他分子,如微小 RNA(miRNA)等,它们在 AKI 的发生发展过程中发挥重要作用,本文就参与 AKI 发病机制的细胞、细胞因子及其他分子作一综述。

1 肾小管上皮细胞

缺血性 AKI 的重要生理病理变化即为肾髓质血流减少,组织细胞缺氧,从而导致肾小管上皮细胞损伤。肾小管上皮细胞膜表达的多种跨膜蛋白在 AKI 中扮演了重要角色。已有研究阐明 Toll 样受体(TLRs)、树突细胞特异性细胞间黏附分子-3-结合非整合素分子(DC-SIGN)、微粒体前列腺 E 合成酶-2(microsomal prostaglandin E synthase-2,mPGES-2)、肾脏损伤分子-1(kidney injury molecule 1,KIM-1)及硫氧还蛋白(thioredoxin,TRX)在 AKI 中的作用。TLRs 是参与特异性免疫的一类重要蛋白质分子,可在肾脏上皮细胞表面广泛表达。TLR-4 主要表达于肾小管上皮细胞,是识别革兰阴性菌胞壁成分脂多糖(LPS)的主要受体,LPS 在肾脏早期受损及炎症反应时诱导出现细胞因子风暴,包括 IL-6、TNF-α 等致炎因子的产生[5],而 TLR-4 作为革兰阴性菌的主要传感器,可以引发细胞因子风暴从而造成肾脏组织细胞的损伤及功能紊乱[6]。DC-SIGN 是 C 型凝集素受体(CLR)家族的重要成员,与 AKI 后组织炎症反应及慢性肾脏疾病均相关。肾小管上皮细胞暴露于 LPS 后,DC-SIGN 的表达显著增加,DC-SIGN 基因敲除的小鼠,其体内 IL-6、TNF-α 的表达明显减少。但同时,DC-SIGN 又可直接通过抑制 TLR-4 的表达而保护肾脏组织细胞[7]。mPGES-2 是前列腺素合成酶的一种亚型,广泛表达于心脏、大脑、肾脏等重要脏器,通过促进肾小管上皮细胞的自噬作用并抑制其细胞凋亡,对肾脏组织细胞发挥积极的保护作用[8]。KIM-1 是一种跨膜蛋白,表达于肾小管受损细胞表面,Yang L 等[9]发现,敲除 KIM-1 基因小鼠在 AKI 发生后,表现出更为严重的肾脏功能不全与炎症反应,且病死率更高。KIM-1 可下调 NF-κB 发挥其免疫抑制作用,在脓毒症性急性肾损伤(sepsis induced AKI,S-AKI)的发生过程中,通过监测 KIM-1 水平的变化,可以动态评估肾损伤的严重程度[10]。

另外,肾小管上皮细胞产生的多种细胞因子在 AKI 中具有重要作用。中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin,NGAL)是一种由中性粒细胞和某些上皮细胞如肾小管所表达的微量蛋白。在生理条件下,NGAL 主要由中性粒细胞产生,发生 AKI 时,NGAL 由肾小管上皮细胞大量表达,其浓度变化有助于监测患者的恢复情况[11]。有研究发现,尿液中 NGAL 水平已作为可靠的 AKI 早期生物学标志物,在造影剂肾损伤(contrast-induced acute kidney injury,CI-AKI)的早期诊断中具有重要价值[12]。单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)是一种 76 氨基酸趋化因子,被认为是单核细胞的主要趋化因子,发生 I/R 损伤时,MCP-1 浓度增高,AKI 持续时间延长[13]。

2 肾小球血管内皮细胞

肾脏组织发生缺氧时,内皮细胞可受到损伤,内皮细胞激活后,黏附分子的表达增强,如细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1,ICAM-1)在白细胞和内皮细胞的紧密黏附中起关键作用。许多因素还可以增加

基金项目:湖南省科技创新计划项目,编号 2018SK2139。

作者简介:龚紫林(1995.08-),女,硕士,主要从事儿童肾脏疾病研究,E-mail:362492828@qq.com。

通讯作者:李志辉(1963.02-),女,博士,教授,主要从事儿童肾脏疾病研究,E-mail:lizh0731@aliyun.com。

黏附分子的表达从而促进白细胞与内皮细胞的黏附,包括致炎因子(TNF-α)、趋化因子、活性氧(ROS)等。在病理条件下,内皮细胞和白细胞可释放致炎因子,引起损伤后炎症反应的同时,亦可促进白细胞与内皮细胞的黏附,如此恶性循环,进一步加重内皮细胞的损伤,造成毛细血管阻塞[14]。内皮细胞通过内皮细胞蛋白 C 受体(EC protein C receptor, EPCR)和血栓调节蛋白(thrombomodulin),与蛋白 C 相互作用,在凝血过程中发挥重要作用[15]。发生 AKI 后,抗凝物质被大量消耗,蛋白 C 途径的抗炎与抗凝作用减弱,内皮细胞凋亡增加,促进凝血反应,从而导致血流灌注减少,形成严重的肾脏损伤[16]。Ham A 等[17]证实,发生缺血性 AKI 后,缺失内皮细胞鞘氨醇-1-磷酸 1 型受体(sphingosine-1-phosphate 1 receptor, S1P1R)的小鼠模型可出现更为严重的肾脏损害和炎症反应,包括肾小管坏死、肾血管通透性增强、肾小管细胞凋亡增加等。其发生机制与缺失内皮细胞 S1P1R 时细胞表面热休克蛋白 70(HSP70)的表达下调相关。HSP70 是热应激蛋白质家族中的重要成员,可参与蛋白质的折叠,具有保护细胞、抗细胞凋亡的作用[18-19]。应激状态下,内皮细胞 S1P1R 可促进 HSP70 的表达,防止肾脏组织细胞进一步损伤。

3　淋巴细胞

淋巴细胞是一类具有免疫识别功能的细胞,在免疫应答中发挥重要的作用,其在 AKI 中的作用得到了广泛的关注。$CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞在 AKI 中的作用十分重要。动物实验证实,敲除 CD4、CD8 基因的小鼠在缺血性肾损伤中具有保护作用,且单独敲除 CD4 基因的小鼠,其缺血性肾损伤的症状可减轻;$CD8^+$ T 细胞在缺血早期即可浸润于肾脏组织中,介导肾脏功能的损害[20]。调节性 T 细胞(Tregs)是 $CD4^+$ T 细胞的一个亚群,具有强大的免疫抑制作用与调节外周免疫耐受功能。在动物模型中,通过应用 CD25 单克隆抗体特异性减少 Tregs 的数量,可以加重肾脏的炎症反应,导致肾小管坏死及肾功能的损害[21]。在鞘氨醇诱导产生的缺血再灌注(I/R)模型中,Tregs 通过释放 IL-10 诱导腺苷产生,在细胞表面编码 PD-1[22],抑制炎症及免疫反应,保护肾脏细胞,促进修复[23]。

4　巨噬细胞

巨噬细胞(macrophages)按照其表型和分泌的细胞因子可以分为两种极化类型,即经典活化型(M1 型)和选择活化型(M2 型)。通常认为,M1 型巨噬细胞早期即参与 AKI 的发生[24],而 M2 型巨噬细胞则参与肾脏受损后的组织修复及纤维化[25]。巨噬细胞诱导性 C 型凝集素样受体(macrophage-inducible C-type lectin, MINCLE)是一个主要表达在抗原呈递细胞(antigen presenting cells, APCs)上的凝集素样受体,参与多种免疫应答过程。研究表明,在 AKI 早期阶段,MINCLE 可通过 TLR4/NF-κB 信号转导通路诱导 M1 型巨噬细胞在肾脏组织中的浸润[26],M1 型巨噬细胞可分泌炎性细胞因子,如 IL-1β、TNF-α,最终导致肾脏组织细胞的损伤[27]。糖蛋白非转移性黑色素瘤蛋白 B(glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B, GPNMB)是一类存在于多种细胞表面、具有负性免疫调节作用的蛋白。发生 AKI 后,GPNMB 的表达显著增加,GPNMB 经 IL-4-STAT6 途径调节巨噬细胞的分化[28],促进 M2 型巨噬细胞数量增多,分泌大量抑炎因子如 IL-10、TGF-β[29],从而发挥保护肾脏组织细胞、修复损伤的作用。

5　中性粒细胞

中性粒细胞在机体固有免疫应答过程中发挥了十分关键的作用。现已证实 AKI 发生早期肾脏组织即出现中性粒细胞的浸润[30]。中性粒细胞黏附于肾脏血管内皮是其参与 AKI 的第一步,多种黏附分子均发挥重要作用,包括选择素(selectins)、ICAM-1、淋巴细胞功能相关抗原-1(lymphocyte function associated antigen-1, LFA-1)等[31]。Deng B 等[32]发现,药物性肾损害发生后,肾脏可分泌大量白三烯 B4(leukotriene B4, LTB4),中性粒细胞表面可表达白三烯 B4 受体 1(leukotriene B4 receptor 1, BLT1),LTB4/BLT1 途径可诱导中性粒细胞的浸润,从而造成肾脏组织细胞的损伤。但有学者提出设想,中性粒细胞在 AKI 中同时具有保护和损伤作用,可通过抑制 LTB4/BLT1 途径,特异性地观察中性粒细胞的保护作用[33]。目前关于中性粒细胞在 AKI 中的作用仍存在很多争议[34-35]。

6　白细胞介素

白细胞介素(interleukin, IL)是由多种细胞产生的一类细胞因子,在免疫细胞的成熟、活化、增殖和调节中发挥重要作用。多种参与 AKI 发生的细胞均可分泌 IL,如肾小管上皮细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等,肾小管上皮细胞可产生 IL-34,IL-34 与巨噬细胞表面受体结合,促进巨噬细胞增殖,诱导巨噬细胞与肾小管上皮细胞的黏附,介导肾小管损伤的发生[36]。IL 在 AKI 发生发展过程中的多面性逐渐被人们所认知,研究表明,IL-6 作为致炎细胞因子,在 AKI 发生后可损伤肾脏组织细胞,但近年来,IL-6 在急性肾损伤发生机制中的抑炎作用逐渐被人们所重视。有研究表明,IL-6 可以促进巨噬细胞、T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞产生 IL-10,而 IL-10 则具有强大的抗炎作用,在 AKI 发生后,通过参与机体代偿性抗炎反应综合征(compensatory inflammatory response syndrome, CARS)抑制致炎细胞因子的产生,从而防止肾脏组织细胞的进一步损伤[37]。IL-33 在 2003 年第一次被发现[38],不同组织和特定细胞中 IL-33 的分布与调控不同[39-40]。Chen W Y 等[41]发现,适当浓度的 IL-33 可有效地保护肾脏组织,促进组织恢复,但过多的 IL-33 可造成组织及器官的损伤。还有许多白细胞介素家族成员在 AKI 中发挥重要作用,包括 IL-35、IL-17A 等。研究发现,在 LPS 介导产生 AKI 的小鼠模型中,IL-35 可以通过抑制核因子-κB(nuclear factor κB, NF-κB)通路而减少致炎细胞因子的产生,在 AKI 的进程中,发挥其特有的免疫抑制作用[42],这些致炎因子包括 TNF-α、IL-6 与 IL-1β 等,在

LPS 介导的 AKI 中均发挥重要作用[43-45]。IL-17A 是 IL-17 家族中的重要一员,IL-17A 在各类肾脏疾病的发病机制中均发挥重要作用,血清 IL-17A 浓度可在一定程度上反映肾脏的受损程度[46-47]。动物实验表明,在顺铂诱导的 AKI 小鼠模型中,抗 IL-17A 抗体可以有效地保护小鼠的肾脏组织[35]。

7 微小 RNA

微小 RNA 是一类短小的内源性非编码 RNA 分子,约 22 个核苷酸,miRNA 参与 AKI 凋亡、炎症反应、I/R 损伤、血管生成和纤维化修复的表达调控。肾脏受损后机体内蛋白质的表达失调与 miRNA 数量异常相关[48]。目前研究已知多种 miRNA 与 AKI 的发病机制相关,作用各异。例如,AKI 发生后,miR-486-5p 可减少磷酸酶和张力蛋白同源等位基因(phosphatase and tensin homolog, PTEN)在肾脏的表达,减轻肾脏 I/R 损伤[49]。体外实验发现,缺乏 miR-126 和 miR-296 时,肾脏细胞的自我修复及抗凋亡功能均受到抑制[50]。动物研究显示,I/R 肾损伤后,miR-24 在体内表达显著增加[51],miR-24 的过度表达可诱导细胞发生凋亡和功能变化,敲除 miR-24 基因小鼠在 I/R 肾损伤后,存活率增加,肾脏功能得以改善,细胞凋亡减少,小管柱状上皮细胞损伤及炎症反应减轻[52]。

8 小结

AKI 的病死率与严重程度直接相关[53],疾病的早期识别与治疗是关键,针对 AKI 发病机制的分子靶向治疗逐渐得到重视,各类细胞与细胞因子在 AKI 的发生发展中均扮演重要角色,在 AKI 的治疗和预后方面都有着独特的研究价值和应用前景。通过对 AKI 发病机制的探索与研究,可制定更为有效的治疗方案,改善 AKI 患者的预后,降低危重症 AKI 的发生率和病死率。目前,在 AKI 的发病机制方面仍存在诸多未知和争议,还需要更多的研究进一步探索。

参考文献:

[1] KADDOURAH A, BASU R K, BAGSHAW S M, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults [J]. New England journal of medicine, 2016, 376(1): 11-20.

[2] THOMAS M E, BLAINE C, DAWNAY A, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice [J]. Kidney international, 2015, 87(1): 62-73.

[3] CHAWLA L S, EGGERS P W, STAR R A, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes [J]. New England journal of medicine, 2014, 371(1): 58-66.

[4] REN S, DUFFIELD J S. Pericytes in kidney fibrosis [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2013, 22(4): 471-480.

[5] SUH S H, KIM C S, CHOI J S, et al. Acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: risk factors and clinical outcomes [J]. Yonsei medical journal, 2013, 54(4): 965-972.

[6] ANDERBERG S B, LUTHER T, FRITHIOF R. Physiological aspects of Toll-like receptor 4 activation in sepsis-induced acute kidney injury [J]. Acta Physiologica, 2017, 219(3): 575-590.

[7] FENG D, WANG Y, LIU Y, et al. DC-SIGN reacts with TLR4 and regulates inflammatory cytokine expression via NF-κB activation in renal tubular epithelial cells during acute renal injury [J]. Clinical & experimental immunology, 2018, 191(1): 107-115.

[8] LI T, LIU Y, ZHAO J, et al. Aggravation of acute kidney injury by mPGES-2 down regulation is associated with autophagy inhibition and enhanced apoptosis [J]. Scientific reports, 2017, 7(1): 10247.

[9] YANG L, BROOKS C R, XIAO S, et al. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney [J]. Journal of clinical investigation, 2015, 125(4): 1620-1636.

[10] ALOBAIDI R, BASU R K, GOLDSTEIN S L, et al. Sepsis-associated acute kidney injury [J]. Seminars in nephrology, 2015, 35(1): 2-11.

[11] KANDA J, MORI K, KAWABATA H, et al. An AKI biomarker lipocalin 2 in the blood derives from the kidney in renal injury but from neutrophils in normal and infected conditions [J]. Clinical & experimental nephrology, 2015, 19(1): 99-106.

[12] YOU W, QI C L, YE F, et al. The value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of contrast-induced nephropathy [J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2016, 44(12): 1024-1029.

[13] MOLEDINA D G, ISGUVEN S, MCARTHUR E, et al. Plasma monocyte chemotactic protein-1 is associated with acute kidney injury and death after cardiac operations [J]. Annals of thoracic surgery, 2017, 104(2): 613-620.

[14] PONTICELLI C. Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation [J]. Nephrol Dial Transplant. 2014, 29(6): 1134-1140.

[15] MEIER J, HENES J, ROSENBERGER P. Bleeding and coagulopathies in critical care [J]. N Engl J Med, 2014, 370(9): 2152-2153.

[16] MOLITORIS B A. Therapeutic translation in acute kidney injury: the epithelial/endothelial axis [J]. Journal of clinical investigation, 2014, 124(6): 2355-2363.

[17] HAM A, KIM M, KIM J Y, et al. Selective deletion of the endothelial sphingosine-1-phosphate 1 receptor exacerbates kidney ischemia-reperfusion injury [J]. Kidney international, 2014, 85(4): 807-823.

[18] PAUL C, MANERO F, GONIN S, et al. Hsp27 as a negative regulator of cytochrome C release [J]. Molecular & cellular biology, 2002, 22(3): 816-834.

[19] MAZZEI L, DOCHERTY N G, MANUCHA W. Mediators and mechanisms of heat shock protein 70 based cytoprotection in obstructive nephropathy [J]. Cell stress & chaperones, 2015, 20(6): 893-906.

[20] BURNE M, DANIELS F, EL-GHANDOUR A, et al. Identification of the $CD4^+$ T cell as a major pathogenic factor in ischemic acute renal failure [J]. Journal of clinical investigation, 2001, 108(9): 1283-1290.

[21] KINSEY G R, SHARMA R, HUANG L, et al. Regulatory T cells suppress innate immunity in kidney ischemia-reperfusion injury [J]. Journal of the american society of nephrology, 2009, 20(8): 1744-1753.

[22] KINSEY G R, HUANG L, JAWORSKA K, et al. Autocrine adenosine signaling promotes regulatory T cell-mediated renal

protection [J]. Journal of the American society of nephrology, 2012, 23(9): 1528-1537.
[23] KINSEY G R, SHARMA R, OKUSA M D. Regulatory T cells in AKI [J]. Journal of the American society of nephrology, 2013, 24(11): 1720-1726.
[24] CAO Q, WANG Y, HARRIS D C. Pathogenic and protective role of macrophages in kidney disease [J]. American journal of physiology, 2013, 305(1): F3-F11.
[25] ROGERS N M, FERENBACH D A, ISENBERG J S, et al. Dendritic cells and macrophages in the kidney: a spectrum of good and evil [J]. Nature reviews nephrology, 2014, 10(11): 625-643.
[26] LV L L, TANG P M, LI C J, et al. The pattern recognition receptor, mincle, is essential for maintaining the M1 macrophage phenotype in acute renal inflammation [J]. Kidney international, 2017, 91(3): 587.
[27] SABERI M, WOODS N B, LUCA C D, et al. Hematopoietic cell-specific deletion of Toll-like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance in high-fat-fed mice [J]. Cell metabolism, 2009, 10(5): 419-429.
[28] ZHOU L, ZHUO H, OUYANG H, et al. Glycoprotein non-metastatic melanoma protein B (Gpnmb) is highly expressed in macrophages of acute injured kidney and promotes M2 macrophages polarization [J]. Cellular immunology, 2017, 316(3): 53-60.
[29] FILARDY A A, PIRES D R, NUNES M P, et al. Proinflammatory clearance of apoptotic neutrophils induces an IL-12 low IL-10 high regulatory phenotype in macrophages [J]. Journal of immunology, 2010, 185(4): 2044-2050.
[30] FRIEDEWALD J J, RABB H. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure [J]. Kidney international, 2004, 66(2): 486-491.
[31] JANG H R, RABB H. Immune cells in experimental acute kidney injury [J]. Nature reviews nephrology, 2015, 11(2): 88-101.
[32] DENG B, LIN Y, MA S, et al. The leukotriene B4-leukotriene B4 receptor axis promotes cisplatin-induced acute kidney injury by modulating neutrophil recruitment [J]. Kidney international, 2017, 92(1): 89-100.
[33] TADAGAVADI R, REEVES W B. Neutrophils in cisplatin AKI-mediator or marker? [J]. Kidney international, 2017, 92(1): 11-13.
[34] TADAGAVADI R K, GAO G, WANG W W, et al. Dendritic Cell protection from cisplatin nephrotoxicity is independent of neutrophils [J]. Toxins, 2015, 7(8): 3245-3256.
[35] CHAN A J, ALIKHAN M A, ODOBASIC D, et al. Innate IL-17A-producing leukocytes promote acute kidney injury via inflammasome and Toll-like receptor activation [J]. American journal of pathology, 2014, 184(5): 1411-1418.
[36] BAEK J H, ZENG R, WEINMANNMENKE J, et al. IL-34 mediates acute kidney injury and worsens subsequent chronic kidney disease [J]. Journal of clinical investigation, 2015, 125(8): 3198-3214.
[37] ANDRESHERNANDO A, OKAMURA K, BHARGAVA R, et al. Circulating IL-6 upregulates IL-10 production in splenic $CD4^+$ T cells and limits acute kidney injury-induced lung inflammation [J]. Kidney international, 2017, 91(5): 1057-1069.
[38] BAEKKEVOLD E S, ROUSSIGNé M, YAMANAKA T, et al. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules [J]. American journal of pathology, 2003, 163(1): 69-79.
[39] MARTIN N T, MARTIN M U. Interleukin 33 is a guardian of barriers and a local alarmin [J]. Nature immunology, 2016, 17(2): 122-131.
[40] MOLOFSKY A B, SAVAGE A K, LOCKSLEY R M. Interleukin-33 in tissue homeostasis, injury, and inflammation [J]. Immunity, 2015, 42(6): 1005-1019.
[41] CHEN W Y, LI L C, YANG J L. Emerging roles of IL-33/ST2 axis in renal diseases [J]. International journal of molecular sciences, 2017, 18(4): 783-797.
[42] HU L, CHENG C, ZHANG J, et al. IL-35 pretreatment alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in mice by inhibiting NF-κB activation [J]. Inflammation, 2017, 40(4): 1393-1400.
[43] PALADINO J D, HOTCHKISS J R, RABB H. Acute kidney injury and lung dysfunction: a paradigm for remote organ effects of kidney disease? [J]. Microvascular research, 2009, 77(1): 8.
[44] XU C, CHANG A, HACK B K, et al. TNF-mediated damage to glomerular endothelium is an important determinant of acute kidney injury in sepsis [J]. Kidney international, 2014, 85(1): 72.
[45] CHAWLA L S, SENEFF M G, NELSON D R, et al. Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE Ⅱ score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis [J]. Clinical journal of the American society of nephrology, 2007, 2(1): 22-30.
[46] CORTVRINDT C, SPEECKAERT R, MOERMAN A, et al. The role of interleukin-17A in the pathogenesis of kidney diseases [J]. Pathology, 2017, 49(3): 247-258.
[47] PISITKUN P, HA H L, WANG H, et al. Interleukin-17 cytokines are critical in development of fatal lupus glomerulo-nephritis [J]. Immunity, 2012, 37(6): 1104-1115.
[48] HO J, KREIDBERG J A. The long and short of microRNAs in the kidney [J]. Journal of the American society of nephrology, 2012, 23(3): 400-404.
[49] VIÑAS J L, BURGER D, ZIMPELMANN J, et al. Transfer of microRNA-486-5p from human endothelial colony forming cell-derived exosomes reduces ischemic kidney injury [J]. Kidney international, 2016, 90(6): 1238-1250.
[50] CANTALUPPI V, GATTI S, MEDICA D, et al. Microvesicles derived from endothelial progenitor cells protect the kidney from ischemia-reperfusion injury by microRNA-dependent reprogramming of resident renal cells [J]. Kidney international, 2012, 82(4): 412-427.
[51] BIJKERK R, VAN S C, DE BOER H C, et al. Hematopoietic microRNA-126 protects against renal ischemia/reperfusion injury by promoting vascular integrity [J]. Journal of the American society of nephrology, 2014, 25(8): 1710-1722.
[52] LORENZEN J M. Vascular and circulating microRNAs in renal ischaemia-reperfusion injury [J]. Journal of physiology, 2015, 593(8): 1777-1784.
[53] 陈海英, 陈艳, 乔娅, 等. 早期尿生物标志物合并肾绞痛指数对重症监护病房儿童急性肾损伤的预测研究[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(9): 8-12.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2018-12-18 修回日期:2019-02-22)