

NF- κ B 信号通路与肾间质纤维化的研究进展

胡浪涛 魏佳莉

海南医学院附属海南医院肾内科,海南海口 570311

摘要 肾间质纤维化相关性疾病是一个全球性的公共卫生问题,炎症在进行性肾纤维化中起着核心作用。过度活跃的 NF- κ B 信号通路可引起免疫细胞的活化和募集,引发炎症反应,炎症反过来激活白细胞和巨噬细胞,产生活性氧和氮触发氧化应激。通过细胞凋亡、坏死和纤维化引起器官损伤。本文阐述了 NF- κ B 信号通路对肾间质纤维化的影响及治疗现状。

关键词 NF- κ B 信号通路;炎症;肾间质纤维化

中图分类号 R692.5 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250419

Research progress in the relationship between NF- κ B signaling pathway and renal interstitial fibrosis HU Lang-tao, WEI Jia-li. Department of Nephrology, Hainan General Hospital, Haikou Hainan 570311, China
Corresponding author: WEI Jia-li, E-mail:wjl525@163.com

Abstract Renal interstitial fibrosis related diseases are a global public health issue. Inflammation plays a central role in progressive renal fibrosis. Numerous pieces of evidence indicate that the overactive NF- κ B signaling pathway plays a crucial role in renal fibrosis. It can activate and recruit immune cells, triggering inflammatory reactions. Inflammation in turn activates white blood cells and resident cells to produce reactive oxygen species and nitrogen, triggering oxidative stress. Organ damage is caused by cell apoptosis, necrosis, and fibrosis. This review elucidates the impact of NF- κ B signaling pathway on renal interstitium and the current treatment status.

Key words NF- κ B signaling pathway; Inflammation; Renal interstitial fibrosis

一、引言

肾间质纤维化相关性疾病具有高发病率和高死亡率,是全球重大公共卫生问题^[1]。慢性肾脏病(chronical kidney disease,CKD)是导致肾纤维化的最常见疾病^[2]。肾纤维化是一个慢性进展的过程,伴随着细胞外基质(extracellular matrix,ECM)蛋白,如肾小球和肾小管间质中的纤连蛋白(fibronectin,FN)和各种胶原蛋白^[3]的过度积累,最终导致肾功能下降^[4]。炎症在进行性肾纤维化中起着核心作用^[5]。研究发现 NF- κ B 信号通路调节炎症反应,并与肾纤维化的发病机制有关^[6,7],本文就此进行综述。

二、肾间质纤维化

肾间质纤维化是大多数 CKD 的最后阶段^[8]。它涉及炎症细胞浸润、固有肾细胞损伤和凋亡、细胞表型向成纤维细胞和肌成纤维细胞的转变、炎症细胞因子的异常分泌和 ECM 沉积^[9]。在纤维化过程中,异常的成纤维细胞活化和 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达提示肌成纤维细胞在肾纤维化的发病机制中起着重要作用。肾损伤后,炎性细胞浸润肾组织,产生的炎性细胞因子激活成纤维细胞并产生 ECM 蛋白,如胶原蛋白 I、III、IV 和 FN。受损的肾小管上皮和入侵的炎症细胞产生促纤维化因子,通过旁分泌或自分泌机制激活肌成纤维细胞。除了免疫因素

外,广泛的非免疫因素,如活性氧(ROS)过量会导致氧化应激,攻击细胞膜脂质、蛋白质和 DNA,直接损伤肾小球内皮细胞、足细胞及肾小管上皮细胞,诱发细胞凋亡或坏死。促纤维化信号激活 ROS,通过激活转化生长因子- β (transforming growth factor- β ,TGF- β)/Smad/NF- κ B 等信号通路,促进成纤维细胞活化(如肌成纤维细胞分化),并刺激 ECM 成分(如胶原 I、III、FN)的过度沉积。炎症反应放大 ROS 增强白介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF- α)的表达,招募巨噬细胞浸润,形成促纤维化的微环境。高血糖通过多元醇途径、晚期糖基化终末产物形成及蛋白激酶 C 激活,增加线粒体 ROS 生成,加剧氧化应激。AGEs-RAGE 信号轴晚期糖基化终末产物与其受体结合后,激活 NF- κ B 和 TGF- β ,诱导肾小球系膜细胞增殖和 ECM 积累及促进肾小管上皮细胞向间充质细胞转化引起间质纤维化。如 ROS 以及高血糖、高血压和缺氧等,都会影响肾纤维化的发展^[10,11]。

三、肾纤维化和炎症

一系列有害因素,如代谢障碍、炎症、自身免疫感染和创伤,可能导致启动和驱动纤维化的各种分子途径失调^[12]。大量证据表明,炎症反应在肾间质纤维化的发展中起着不可或缺的作用^[13]。急性炎症阶段各种细胞因子和趋化因子如

IL-1、IL-6、和 TNF- α 的释放,免疫细胞特别是巨噬细胞和中性粒细胞被募集并增殖,最终组织会得到修复。但持续的炎症反应可导致肾纤维化^[14]。在这个过程中,白细胞和纤维化细胞被募集到肾小球和肾间质,并激活固有的肾免疫细胞。趋化因子驱动单核细胞/巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞向损伤部位浸润。趋化因子是血管生成、成纤维细胞募集和上皮-间充质转化的介质。一部分骨髓来源的巨噬细胞在其影响下可转化为肌成纤维细胞,这些细胞共表达巨噬细胞标记物(CD68)和 α -SMA,产生 I 型胶原,并促进肾间质纤维化^[15]。糖尿病肾病患者肾小球的巨噬细胞可通过巨噬细胞-肌成纤维细胞转化(macrophage-myofibroblast transition, MMT),最终导致肾纤维化^[16]。目前,通过抗炎途径预防肾纤维化已经引起人们的关注。

四、NF- κ B 信号通路

NF- κ B 属于转录因子的 Rel 家族,并且 NF- κ B 家族有 5 个不同的成员共享相似的氨基酸序列:RelA(p65)、RelB、c-Rel、p100/p52 和 p105/p50^[17]。NF- κ B 活化已被证明在促进细胞增殖和调节细胞存活方面发挥作用。NF- κ B 具有抗凋亡的特性。TNF 相关的凋亡诱导配体可诱发肾细胞凋亡,而 NF- κ B 信号通路则与生存相关。当其被抑制时,细胞凋亡会增多。NF- κ B/RelA 激活与 HIV 转基因小鼠的足细胞凋亡有关,这与肾毒素和缺血诱导的肾小管细胞凋亡中 NF- κ B 依赖性 Fas 配体表达相关。NF- κ B 可调节基因转录并控制各种过程,如免疫、炎症、细胞生长和凋亡。这些基因的调节对于维持免疫和炎症平衡至关重要。NF- κ B 信号通路有 2 种激活机制,即经典和非经典途径。NF- κ B 转录活性的变化是由多种激酶磷酸化 p50 亚基以响应各种刺激而产生的。经典 NF- κ B 途径的激活是由受体介导的,受体不需要新的蛋白质合成,并且在几分钟内发生;非典型 NF- κ B 通路的激活需要合成新的蛋白质,且需要更长时间。各种细胞应激因子包括细胞因子如 TNF- α 、IL-1 和生长因子的释放,以及神经营养因子或病毒感染,激活 NF- κ B 某些基因的转录来促进细胞应激反应^[18]。在没有刺激的情况下,通过与 NF- κ B 抑制剂(inhibitor of NF- κ B, I κ B)结合来抑制其进入细胞核或改变转录,维持它非活性的二聚体状态。I κ B 蛋白家族由 I κ B α 、I κ B β 和 B 细胞淋巴瘤-3 组成,I κ B α 可以与异二聚体(p50/Rel A)蛋白复合物结合^[19]。

五、NF- κ B 信号通路对肾纤维化炎症的调节

炎症在分子水平上受到多种因素和分子的调节,包括细胞间粘附分子、单核细胞趋化蛋白 1 和 IL-8 等趋化因子、IL-6、TNF- β 等细胞因子、环氧化酶-2(COX-2)和 5-脂氧合酶等促炎酶、血管内皮生长因子和促炎转录因子 NF- κ B^[20]。NF- κ B 是炎症的关键调节因子,也是预防和治疗肾脏疾病的潜在靶点^[21]。Peng 等^[22]报道自噬相关蛋白 5 通过抑制 NF- κ B 信号传导以自噬依赖的方式减轻损伤管状上皮细胞诱导的炎症反应,对调节肾纤维化发展过程中的炎症反应至关重要。在非糖尿病单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UUO)诱导的肾小管间质纤维化中,加西诺(一种

p300/CBP 相关因子抑制剂)抑制 NF- κ B 和促炎细胞因子如 TNF- α 和 IL-6,从而保持核因子 E2 相关因子 2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)以及逆转 UUO 诱导的肾脏中总蛋白质赖氨酸乙酰转移酶(Protein-lysine acetyltransferase, PCAF)表达和组蛋白 3 赖氨酸 9 乙酰化的上调。此外,它还减少三色阳性染色区域、 α -SMA 和胶原蛋白的水平并且抑制 TGF- β 、基质金属酶-9 和 FN 的 mRNA 的表达^[23]。

六、肾纤维化中靶向 NF- κ B 信号通路的治疗策略

目前临床上尽管探索了许多预防和治疗肾纤维化的治疗策略,但预后仍然很差。未来通过靶向 NF- κ B 信号通路来预防和治疗肾间质纤维化可能是一种有效方法。

(一)与 NF- κ B 信号通路相关的化学制剂

最近研究表明二甲双胍对肾脏、肝脏等多个器官具有抗纤维化作用^[24]。如二甲双胍通过下调细胞周期相关蛋白 E2F 转录因子 1 的表达来缓解高糖诱导的肾小管上皮细胞衰老和纤维化。在高糖培养的大鼠系膜细胞中检测肾小球生腱蛋白-C(tenascin-C, TNC)表达对炎症和纤维化因子的影响。靶向沉默 TNC 表达后, Toll 样受体(Toll-like receptors 4, TLR4)表达和炎症因子 NF- κ B p65 的磷酸化减少。此外,在高糖处理的大鼠系膜细胞中, miR-155-5p 表达下调,纤维化因子 CTGF 和 FN 的表达减少。糖尿病大鼠血清 TNC 水平显著升高,当 TNC 下调时,磷酸化的 NF- κ B p65 和 miR-155-5p 的水平显著降低时, TNC 通过 NF- κ B 信号通路控制 miR-155-5p 的表达,调节炎症和纤维化^[25]。替比夫定是一种口服的生物可利用 L-核苷,广泛用于治疗慢性乙病毒感染。研究表明,替比夫定可抑制 UUO 患者中 TLR4 激活,导致 I κ B 激酶(I κ B kinase, IKK)、p-IKK α 和 p-I κ B α 的表达显著减弱,提示其通过 NF- κ B 信号通路调控肾间质纤维化和炎症^[26]。硝呋齐特是一种安全的硝基呋喃类抗菌药物,用于治疗急性腹泻或结肠炎。在 UUO 大鼠模型中,硝呋齐特可抑制 NF- κ B 信号通路的激活,减少促炎细胞因子的释放如 TNF- α 、IL-1 β 等,从而减轻组织损伤、炎症纤维化和改善肾功能^[27]。在狼疮性肾炎中, MRL/lpr(一种负载他克莫司的疏水修饰的乙二醇壳聚糖纳米胶束)通过 NF- κ B 信号通路减轻肾小球硬化并抑制肾脏炎症^[28]。Suo 等^[29]报道, 硼替佐米通过 I κ B α 蛋白抑制 NF- κ B-TNF- α -Akt-mTOR-P70S6K-Smurf2 途径,改善同种异体肾小管间质纤维化。吡格列酮可抑制 NF- κ B 信号通路减轻肾缺血再灌注损伤诱导的炎症反应。糖酵解代谢酶通过酶活性依赖与非依赖的双重机制调控 NF- κ B 通路:①丙酮酸激酶 M2 型、己糖激酶 2 等作为信号支架蛋白,直接激活 IKK 或增强 p65 转录活性;②代谢物介导:G6P、乳酸等重塑表观遗传修饰或 ROS 信号,放大炎症反应;③能量感知:ATP/AMP 比例通过 AMPK 交叉调控 NF- κ B。靶向糖酵解-NF- κ B 轴为炎症性疾病及癌症提供了新的干预策略。

在 CKD 患者中,随着病程进展,5-甲氧基色氨酸(5-Me-thoxytryptophan, 5-MTP)水平降低^[30]。5-MTP 治疗可抑制 NF- κ B 信号通路,减缓 UUO 或 IRI 小鼠以及 HK-2 细胞中的

小管间质纤维化,并增强了 Nrf2 信号通路。此外,5-MTP 降低单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 和 COX-2 的水平,同时增强抗炎和抗氧化转录因子 Nrf2 以及 HO-1 和 NQO-1 的表达。色氨酸羟化酶-1 (Tryptophan hydroxylase-1, TPH-1) 是参与 5-MTP 合成的关键酶。TPH-1 过表达可减轻肾脏炎症和纤维化来改善肾损伤,而 TPH-1 缺乏则激活 NF- κ B 和抑制 Nrf2 信号通路来加重纤维化。上述结果表明,TPH-1 可能是治疗 CKD 的方式。总之,以上研究提示 NF- κ B 信号通路可能是治疗肾纤维化的关键靶点。

(二)靶向非编码 RNA 治疗肾纤维化

微小核糖核酸 (microRNAs, miRNAs) 是高度保守的非编码核糖核酸,通过翻译抑制或信使核糖核酸降解来调节基因表达^[31]。miRNAs 长度约为 22 个核苷酸,在各种真核细胞谱系中驱动靶 mRNA 的转录后抑制。其失调与许多疾病有关,包括肾间质纤维化。miR-21 与肾纤维化密切相关,在几种肾纤维化模型和人体标本中均发现其失调。miR-21 通过直接调控 PTEN/PDCD4 和间接激活 ROS/TGF- β 信号,与 NF- κ B 形成多维交互网络,共同驱动肾纤维化进程。靶向这一轴心机制可同时抑制炎症与纤维化。一项研究表明,miR-21-5p 在 UUO 中通过靶向芽状受体酪氨酸激酶信号拮抗剂 1 导致 ECM 沉积和进行性肾纤维化,且与 NF- κ B 信号通路激活有关^[32]。Lu 等^[33]报道,血管紧张素 II 增加了循环 miR-103a-3p 水平,从而降低肾小球内皮细胞中的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶水平,导致 NF- κ B p65 过度激活,并引起肾脏炎症和纤维化。

研究表明,长非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs) 与肾纤维化的发展和预后密切相关^[34,35]。lncRNAs 的长度超过 200 个核苷酸,在大多数情况下不编码蛋白质。KCNQ1OT1 是一种 lncRNA,研究表明其在糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 肾小球系膜细胞和内皮细胞中上调,提示 KCNQ1OT1 参与 DN 的进展。在用 siKCNQ1OT1 转染的人肾小球系膜细胞和内皮细胞中,细胞凋亡被促进,并且通过与 pcDNA-SORBS2 共转染可逆转这种作用。此外,siKCNQ1OT1 转染肾小球系膜细胞后,显著下调纤维化相关蛋白 FN、Col-4 和 TGF- β 1 的表达水平以及 NF- κ B 的 mRNA 和蛋白水平。表明 KCNQ1AT1 通过 NF- κ B 信号通路调节 DN 细胞增殖、凋亡和纤维化^[36,37]。

七、总结

NF- κ B 信号传导是肾纤维化进展的关键途径。抑制 NF- κ B 信号传导可能是治疗肾纤维化的一种方法。未来应进一步研究其相关的潜在机制,探索更多可能涉及的其他细胞和分子途径。

参考文献

- 1 Yu XY, Sun Q, Zhang YM, et al. TGF- β /Smad signaling pathway in tubulointerstitial fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13 (2) : 860588.
- 2 Allison BR, Berlin J, Aariz Z, et al. Fibrosis in chronic kidney disease: pathophysiology and therapeutic targets [J]. *J Clin Med*, 2024, 13

- (7) : 1881.
- 3 Ren LL, Miao H, Wang YN, et al. TGF- β as a master regulator of aging-associated tissue fibrosis [J]. *Aging Dis*, 2023, 14 (5) : 1633-1650.
- 4 Miao H, Wu X, Wang YN, et al. 1-Hydroxypyrene mediates renal fibrosis through aryl hydrocarbon receptor signaling pathway [J]. *Br J Pharmacol*. 2022 Jan; 179 (1) : 103-124.
- 5 Wang YN, Miao H, Yu XY, et al. Oxidative stress and inflammation are mediated via aryl hydrocarbon receptor signaling in idiopathic membranous nephropathy [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 207 (5) : 89-106.
- 6 Shih RH, Wang CY, Yang CM. NF- κ B signaling pathways in neurological inflammation: a mini review [J]. *Front Mol Neurosci*, 2015, 8 (16) : 77.
- 7 Song N, Thaiss F, Guo LL. NF- κ B and kidney injury [J]. *Front Immunol*, 2019, 10 (8) : 815.
- 8 Ren LL, Li XJ, Duan TT, et al. Transforming growth factor- β signaling: From tissue fibrosis to therapeutic opportunities [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 369 (23) : 110289.
- 9 Yang HH, Liao DM, Tong L, et al. MiR-373 exacerbates renal injury and fibrosis via NF- κ B/Matrix Metalloproteinase-9 signaling by targeting Sirtuin1 [J]. *Genomics*, 2018, 111 (4) : 786-792.
- 10 Wang YN, Zhang ZH, Liu HJ, et al. Integrative phosphatidylcholine metabolism through phospholipase A(2) in rats with chronic kidney disease [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 44 (2) : 393-405.
- 11 Rungratanawanich W, Qu Y, Wang X, et al. Advanced glycation end products (AGEs) and other adducts in aging-related diseases and alcohol-mediated tissue injury [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53 (2) : 168-188.
- 12 Wang YN, Zhang ZH, Liu HJ, et al. Integrative phosphatidylcholine metabolism through phospholipase A in rats with chronic kidney disease [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44 (2) : 393-405.
- 13 Luo LP, Suo P, Ren LL, et al. Shenkang injection and its three anthraquinones ameliorates renal fibrosis by simultaneous targeting I κ B/NF- κ B and Keap1/Nrf2 signaling pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12 (19) : 800522.
- 14 Tan YQ, Wang YN, Feng H, et al. Host/microbiota interactions derived tryptophan metabolites modulate oxidative stress and inflammation via aryl hydrocarbon receptor signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 184 (8) : 30-41.
- 15 Meng XM, Mak TS, Lan HY. Macrophages in renal fibrosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165 (368) : 285-303.
- 16 Wei J, Xu Z, Yan X. The role of the macrophage-to-myofibroblast transition in renal fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13 (28) : 934377.
- 17 Salminen A, Huuskonen J, Ojala J, et al. Activation of innate immunity system during aging: NF- κ B signaling is the molecular culprit of inflammation-aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2008, 7 (2) : 83-105.
- 18 Singh S, Singh TG. Role of nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling in neurodegenerative diseases: a mechanistic approach [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18 (10) : 918-935.

tion of osteomalacia in undiagnosed adult fanconi syndrome[J]. JBMR Plus,2020,4(8):e10374.

10 Taylor HC,Elbadawy EH. Renal tubular acidosis type 2 with Fanconi's syndrome,osteomalacia,osteoporosis,and secondary hyperaldosteronism in an adult consequent to vitamin D and calcium deficiency: effect of vitamin D and calcium citrate therapy[J]. Endocr Pract,2006,12(5):559-567.

11 蒋天如,曹琅琳. 原发性范可尼综合征伴混合型肾小管性酸中毒 1 例[J]. 中国综合临床,2000,16(11):851.

12 郑法雷,赵素梅,李雪梅. 范可尼综合征的临床特点与生化异常[J]. 中华内科杂志,2000,39(11):735.

13 Filler G,Geda R,Salerno F, et al. Management of severe polyuria in idiopathic Fanconi syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(11):3621-3626.

14 Lange SF,Schrooten TKJ,de Wit RJ, et al. A hybrid treatment modal-

ity of a subtrochanteric femoral fracture in a patient with osteoporosis due to a renal Fanconi syndrome: a case report[J]. J Surg Case Rep, 2020(8):rjaa130.

15 Kanako KI,Sakakibara N,Murayama K, et al. BCS1L mutations produce Fanconi syndrome with developmental disability [J]. J Hum Genet,2022,67(3):143-148.

16 Walsh SB,Unwin R,Kleta R, et al. Fainting Fanconi syndrome clarified by proxy: a case report[J]. BMC Nephrol,2017,18(1):230.

17 顾洁,朱若昕,李栋. 经基因分析确诊的原发性范可尼综合征一例报告[J]. 天津医药,2018,46(4):422-426.

18 袁涛,石立,夏维波,等. 多年误诊为强直性脊柱炎范可尼综合征 1 例[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2012,5(4):281-284.

19 Foreman JW. Fanconi Syndrome[J]. Pediatr Clin North Am,2019,66(1):159-167.

(2024-06-26 收稿 2025-07-10 修回)

(上接第 381 页)

19 Yu H,Lin L,Zhang Z, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases:mechanism and clinical study[J]. Signal Transduct Target Ther,2020,5(1):209.

20 Aggarwal BB. Nuclear factor-kappaB: the enemy within[J]. Cancer Cell,2004,6(3):203-208.

21 Song N,Thaiss F,Guo L. NF κ B and Kidney Injury[J]. Front Immunol,2019,10(8):815.

22 Peng X,Wang Y,Li H, et al. ATG5-mediated autophagy suppresses NF- κ B signaling to limit epithelial inflammatory response to kidney injury[J]. Cell Death Dis,2019,10(4):253.

23 Chung S,Kim S,Son M, et al. Inhibition of p300/CBP-associated factor attenuates renal tubulointerstitial fibrosis through modulation of NF- κ B and Nrf2[J]. Int J Mol Sci,2019,20(7):1554.

24 Sun H, Shi K, Zuo B, et al. Kidney-targeted drug delivery system based on metformin-grafted chitosan for renal fibrosis therapy[J]. Mol Pharm. 2022,19(9):3075-3084.

25 Zhou Y, Ma XY, Han JY, et al. Metformin regulates inflammation and fibrosis in diabetic kidney disease through TNC/TLR4/NF- κ B/miR-155-5p inflammatory loop[J]. World J Diabetes. 2021,12(1):19-46.

26 Chen J, Li D. Telbivudine attenuates UUO-induced renal fibrosis via TGF- β /Smad and NF- κ B signaling. Int Immunopharmacol. 2018,55:1-8.

27 Hassan NM,Said E,Shehatou GS. Nifuroxazide suppresses UUO-induced renal fibrosis in rats via inhibiting STAT3/NF- κ B signaling, oxidative stress and inflammation[J]. Life Sci. 2021,272(15):119241.

28 Kim CS, Mathew AP, Vasukutty A, et al. Glycol chitosan-based tacrolimus-loaded nanomicelle therapy ameliorates lupus nephritis[J]. J Nanobiotechnology. 2021,19(1):109.

29 Suo CJ, Gui ZP, Wang ZJ, et al. Bortezomib limits renal allograft interstitial fibrosis by inhibiting NF- κ B/TNF- α /Akt/mTOR/P70S6K/Smurf2 pathway via I κ B α protein stabilization[J]. Clin Sci (Lond), 2020,135(1):53-69.

30 Chen DQ,Cao G,Chen H, et al. Identification of serum metabolites associating with chronic kidney disease progression and anti-fibrotic effect of 5-methoxytryptophan[J]. Nat Commun,2019,10(1):1476.

31 Zhou X, Liu ZT, Gong ZC, et al. MicroRNAs-mediated epithelial-mesenchymal transition in fibrotic diseases[J]. Eur J Pharmacol,2016,796(26):190-206.

32 Liu EP,Lv L,Zhan YH, et al. METTL3/N6-methyladenosine/ miR-21-5p promotes obstructive renal fibrosis by regulating inflammation through SPRY1/ERK/NF- κ B pathway activation[J]. J Cell Mol Med, 2021,25(16):7660-7674.

33 Lu QL, Ma ZJ, Ding Y, et al. Circulating miR-103a-3p contributes to angiotensin II-induced renal inflammation and fibrosis via a SNRK/NF- κ B/p65 regulatory axis [J]. Nat Commun, 2019, 203(1):34-35.

34 Jia H, Ma T, Hao C. Identification of candidate lncRNA biomarkers for renal fibrosis: A systematic review [J]. Life Sci, 2020, 262(85):118566.

35 王春鲜. 重症急性肾衰竭患者经连续性肾脏替代治疗后院内死亡的危险因素分析[J]. 内科急危重症杂志,2024,30(4):348-351.

36 Jie R, Zhu PP, Zhong J, et al. LncRNA KCNQ10T1 affects cell proliferation, apoptosis and fibrosis through regulating miR-18b-5p/SORBS2 axis and NF- κ B pathway in diabetic nephropathy[J]. Diabetol Metab Syndr,2020,12(28):77.

37 徐丽. 脓毒症相关急性肾损伤的诊治进展[J]. 内科急危重症杂志,2023,29(6):503-505.

(2024-05-27 收稿 2025-04-18 修回)