DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220202

尿液肾损伤生物标志物的发现和临床应用

姚晓甜，杨小兵*，侯凡凡*

（南方医科大学南方医院国家肾脏病临床医学研究中心，广东 广州 510515）

【摘要】急性肾损伤（Acute Kidney Injury，AKI）和慢性肾脏病（Chronic Kidney Disease，CKD）是最常见的肾损伤形式，已成为新的“公共健康问题”。高效识别肾脏高危易损者是目前临床精准监测、精准防治的迫切需要。肾损伤后的信号分子，特别是肾小管上皮细胞损伤后表达的小分子蛋白，能释放至尿液中，尿中水平与肾损伤程度密切相关，是新的肾损伤指标。本文围绕主要的尿液肾损伤生物标志物，介绍它们从基础发现到临床验证，再到临床应用的全过程，最后初步探讨尿液肾损伤标志物研究的未来方向。

【关键词】生物标志物；急性肾损伤；慢性肾脏病；尿液；转化研究

中图分类号：R692 **文献标识码**：A **文章编号**：2096-8965（2022）02-0009-06

Discovery and clinical application of urinary renal injury biomarkers in kidney disease

Yao Xiaotian, Yang Xiaobing*, Hou Fanfan*

(National Clinical Research Center for Kidney Disease, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China)

【**Abstract**】Acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD) have become epidemic and public health problems. Discover and validation of novel urinary renal injury biomarkers might help clinicians early recognize high risk individuals who will develop AKI and progressive CKD, thus improve the ability to initiate precise monitoring and timely management of these patients. This paper reviewed recent translational researches in urinary renal injury biomarkers, and summarized the clinical application of novel urinary biomarkers for predicting AKI occurrence and CKD progression.

【**Keywords**】Biomarker; Acute kidney injury; Chronic kidney disease; Urine; Translational research

急性肾损伤（Acute Kidney Injury，AKI）和慢性肾脏病（Chronic Kidney Disease，CKD）是最主要、最常见的两类肾脏疾病，它们对人体健康的危害主要来自于肾损伤本身的进行性发展和并发心脑血管疾病的高度风险。如何在AKI和CKD发病早期进行干预，避免昂贵的肾脏替代治疗（透析或肾移植），是目前肾科领域研究的重点问题之一。现有肾损伤临床诊标，如肾组织病理分型、血肌酐、估测肾小球滤过率（estimated Glomerular Filtration Rate，eGFR），尿白蛋白/尿肌酐比值（Urine Albumin-to-Creatinine Ratio，UACR）等，存在需创伤性检查，敏感度和特异度不高等局限。筛选潜在肾损伤分子标识，发现能早期、高效预测人肾损伤发生、发展风险的生物标志物（Biomarker），是

收稿日期：2022-05-23；**修回日期**：2022-06-12

基金项目：国家自然科学基金项目（81970666）

通讯作者：杨小兵（1978-），男，广东潮安人，主任医师，主要从事急性肾损伤和慢性肾脏病的风险预测和早期诊断研究。E-mail：yxb7829@163.com

侯凡凡（1950-），女，浙江宁波人，中国科学院院士，主要从事急、慢性肾脏病防治研究。E-mail：ffhouguangzhou@163.com

目前肾科转化研究领域的热点。

理想的肾损伤生物标志物应具高度敏感性、特异性和可重复性，测定方法简便，能在肾功能障碍发生之前预测肾损伤的发病风险、反映肾损伤的严重程度并预测其后果[1]。随着各类肾损伤发病机制研究的深入以及高通量转录组学和蛋白组学技术的进步，近年已发现了若干能够预测AKI发病和CKD进展风险的生物标志物，主要有（1）反映肾小管上皮细胞损伤标志物，如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin，NGAL）、肾损伤分子-1（Kidney Injury Molecule-1，KIM-1）、组织金属蛋白酶-2抑制物（Tissue Inhibitor of Metalloprotienase-2，TIMP-2）和胰岛素样生长因子结合蛋白-7（Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-7，IGFBP-7）、基质金属蛋白酶-7（Matrix Metalloproteinase-7，MMP-7）等；（2）反映肾内炎症相关的标志物，如白细胞介素（Interleukin，IL）-18、IL-6家族；（3）反映肾内肾素-血管紧张素系统（Renin-Angiotensin System，RAS）活性的标志物，如血管紧张素原（Angiotensinogen，AGT）；（4）反映肾小管细胞修复和纤维化的标志物，如表皮生长因子（Epidermal Growth Factor，EGF）。尿液是直接反映肾脏病变的“窗口”，肾内损伤的信号往往能通过检测尿液中特定生物标志物得以发现，“一滴尿检测”的无创手段将有助于临床医生进行规模化筛查，有效甄别高危患者，从而实现精准监测、精准防治的目的。本文围绕主要的尿液肾损伤生物标志物，介绍它们从基础发现到临床验证，再到临床应用的全过程，阐明肾损伤生物标志物的研究思路和临床应用情景。最后，初步探讨尿液肾损伤生物标志物研究的未来方向。

1 AKI生物标志物的发现和临床应用

1.1 AKI生物标志物的发现过程

肾缺血是导致人类AKI的主要病因，肾损伤生物标志物研究最早在缺血性AKI动物模型和心脏大手术患者人群中进行。多个研究发现肾小管上皮细胞缺血损伤后会显著表达和分泌某些小分子蛋白，如NGAL、IL-18、MMP-7等。这些小分子蛋白均能在AKI早期（缺血后若干小时后）在尿液中被检测出，是潜在的无创性肾损伤生物标志物。例如NGAL，2003年Mishra等[2]在缺血再灌注性AKI小鼠模型中发现，NGAL基因在缺血后3 h即3倍上调，12 h达11倍上调，24 h仍有4倍上调；NGAL蛋白在缺血近端肾小管上皮细胞内早期显著表达和分泌，并能在终末尿中被轻易检测出。2005年《柳叶刀》杂志发表了同一研究组的作者在小儿心脏大手术患者中的转化研究结果[3]，该研究纳入了71例小儿心脏大手术病例，以术后血肌酐上升50%为AKI诊断标准，检测了术后系列时间点的尿NGAL水平。结果显示，术前所有患儿尿中几乎检测不出NGAL，AKI组患者在术后2 h即出现尿液NGAL水平显著增高，术后4-6 h达峰值，而血肌酐水平在术后24-48 h才出现临床意义增高。术后2 h尿NGAL水平是AKI发病风险的最强独立预测因素，预测效能AUC 0.998。之后大样本的儿童和成人心脏大手术患者人群进一步验证了尿NGAL作为AKI早期肾损伤性标志物的预测效能和早期诊断能力[4-6]。NGAL从基础发现，到小儿患者人群初步试验，再到儿童和成人大样本患者人群验证的过程，树立了肾损伤生物标志物转化研究的典范。之后类似的转化研究过程发现了若干新的AKI生物标志物，而且不仅评估了新生物标志物对AKI发病风险的预测效能，还进一步研究了新生物标志物的检测最佳时机、诊断界值、是否病因特异性、联合预测力、预后辅助判断等，并进行了初步临床应用。

1.2 AKI生物标志物临床初步应用

1.2.1 预测高危患者人群AKI发病风险

缺血性AKI是心脏大手术后最常见的并发症，严重AKI（术后血肌酐翻倍或接受透析治疗）发生比例13%~17%，发生时间窗在术后1-3 d[5,6]。由于该类患者肾缺血打击时间点容易确定，故在术后若干小时内检测肾损伤生物标志物是早期发现AKI的重要策略。最大的心脏大手术后AKI患者队列研究（TRIBE-AKI）显示，术后6 h内高尿NGAL和尿IL-18水平与术后发生严重AKI独立相关。尿NGAL和尿IL-18预测效能AUC在儿童队列分别为0.71和0.72，在成人队列为0.67和0.74。虽然这两个新生物标志物在大样本人群验证中效能中等，但将其加入临床模型后能提高总体预测效能，显著改善心脏大手术后AKI的风险再分层[4,5]。在我们团队的儿童和成人心脏大手术前瞻性队列研究中，不仅再次验证了尿NGAL和尿IL-18对术后严重AKI的预测效能，还发现了新的预测AKI发病风险的生物标志物尿液MMP-7[6]。本单位前期基础研究发现，

AKI早期肾小管上皮细胞Wnt/β-catenin信号通路显著活化，而尿液MMP-7水平与肾内Wnt/β-catenin信号活化密切相关，提示尿液MMP-7是AKI的潜在生物标志物[7]。之后我们在721例儿童和成人心脏大手术患者中的研究显示，术后发生AKI患者的尿MMP-7水平较未发生者显著升高，6 h达峰，且一直持续到术后24 h。经过多因素调整后，术后6 h内尿MMP-7水平五分位数最高组比最低组，发生严重AKI的风险分别增加了17倍（成人）和36倍（儿童）[6]。尿MMP-7预测术后严重AKI发生风险的AUC分别为0.81（儿童）和0.76（成人），优于尿IL-18、尿NGAL、UACR以及临床模型，且含尿MMP-7的生物标志物组合可在临床因素模型基础上将总体预测效能AUC提升至0.91（儿童）和0.85（成人）。

除心脏大手术患者外，另一易发生急性心肾综合征的高危患者人群为急性心力衰竭住院患者，其AKI发生比例高达40%，是直接促进患者院内死亡和再住院的重要原因[8]。新肾损伤生物标志物结合现有临床实践中的心衰标志物如脑钠肽（B-type Natriuretic Peptide，BNP）、氨基末端B型利钠肽前体（N-Terminal Brain Natriuretic Peptide，NT-proBNP），可能有助于提高急性心肾综合征的发病及不良预后风险判断。RAS，特别是肾内RAS的异常激活被认为是急性心力衰竭继发AKI的重要机制之一[9,10]。AGT为RAS系统最上游底物，主要在肾小管上皮细胞表达，可直接分泌至尿液中。动物和临床试验均证实，尿AGT是肾内RAS系统活性的直接标志物[11]，可能是急性心力衰竭继发AKI的新生物标志物。为验证上述假设，我们建立了前瞻性、多中心、两阶段的急性心力衰竭住院患者队列进行研究[12]，结果发现急性心力衰竭住院后发生AKI的患者尿AGT水平在住院第1天即达顶峰，其水平是未发生AKI者的6倍以上，而以血肌酐标准要在住院第3天后才能诊断AKI。尿AGT预测急性心力衰竭继发AKI的效能AUC为0.84，优于已报道的尿NGAL、UACR和临床因素模型，是一种有希望在急性心力衰竭患者中筛查高危AKI发病风险患者的新肾损伤生物标志物。

ICU的重症患者是AKI发病的最高危患者人群之一，该类患者AKI往往为多重病因打击所致，发病机制复杂，是肾损伤生物标志物研究的难点人群。2014年，Kashani等[13]对报道的AKI病理生理机制中340个生物标志物候选者进行了筛选，以预测重症患者未来12 h内严重AKI（2~3期）发病风险为研究目的，按预测效能AUC排序，筛选出排名首位和次位的两个新生物标志物尿TIMP-2和IGFBP-7。后续的验证研究发现，上述两个反映细胞周期阻滞的新生物标志物组合预测严重AKI的AUC为0.80，优于之前在该类人群报道的其他生物标志物。之后，同组研究者进一步研究和验证了尿TIMP-2*IGFBP-7预测综合ICU内AKI发病风险的界限值，提出尿TIMP-2*IGFBP-7大于0.3能预测重症患者12 h内严重AKI发病风险，敏感度92%，特异度46%。基于上述研究开发的实验室检测手段NephroCheck在2014年9月被美国FDA批准上市，成为第1个将尿生物标志物应用于临床，辅助评估AKI发病风险的实用手段[14]。

1.2.2 预测AKI进展和慢性化风险

肾损伤生物标志物后续研究发现，在AKI临床确诊时间点检测尿液生物标志物水平，能有助于预测AKI不良预后风险，比如AKI严重性升级，院内死亡及发生慢性化等。在TRIBE-AKI研究中，尿NGAL和尿IL-18预测心脏大手术后AKI进展（AKI分期升级）的AUC为0.58，0.63，联合临床因素模型后可将总体预测效能AUC提升至0.79和0.73[15]。在同类型AKI患者人群的另一研究显示，在术后AKI确诊日检测的32个尿生物标志物中，预测AKI进展或死亡风险AUC尿IL-18最佳（0.74），较好的生物标志物有尿KIM-1和尿NGAL（AUC 0.72~0.73）[16]。我们在急性心力衰竭并发AKI的患者人群研究显示，AKI确诊日的尿AGT水平独立预测AKI进展及AKI进展后死亡风险，AUC分别为0.78和0.85；尿AGT联合临床因素模型能进一步改善AKI进展及死亡的风险分层[17]。综上研究，肾损伤生物标志物能独立预测AKI进展及死亡风险，能提高临床因素模型基础上的AKI预后风险判断效能，有助于临床甄别AKI后发生进展和死亡的最高危患者人群。

流行病学已证实，AKI后能发生慢性化，直接增加CKD和终末期肾衰竭（End-Stage Renal Disease，ESRD）的发病风险[18]。对于AKI存活者，如何早期判断AKI进展至CKD/ESRD风险，指导个体化肾脏监测和干预是目前的研究热点。临床因素（如AKI严重程度、老龄、慢性合并症等）模型预测AKI慢性化的AUC为0.72~0.82[19,20]，预测效能有

待进一步提高。近期最大规模的AKI慢性化风险评估研究（ASSESS-AKI）显示，加入传统标志物UACR至临床因素模型后总体AUC提高至0.85[21]，而残余风险的预测可能要通过增加新的肾损伤生物标志物实现。既往基础研究提示，持续的炎症和肾小管异常修复是AKI慢性肾纤维化的重要机制，相应机制的生物标志物，如IL-18和NGAL，可能作为AKI向CKD转变的生物标志物[22]。最近一项临床研究初步发现，心脏手术后AKI患者的血碱性成纤维细胞生长因子、KIM-1、NT-proBNP和肿瘤坏死因子受体1水平的升高与CKD发生或进展的风险增加独立相关[23]。目前尿生物标志物预测AKI慢性化风险需要进一步转化研究，我们已建立稳定的AKI慢性肾纤维化动物模型，拟通过肾转录组和尿蛋白组筛选潜在预测AKI进展至CKD的新尿液生物标志物，可能将有助于拓展和推进肾损伤生物标志物在预测AKI慢性化风险领域的研究。

2 尿生物标志物预测CKD进展风险

进展至ESRD是CKD患者主要的临床严重后果，是影响CKD患者死亡和长期预后的最主要因素。因此，目前CKD领域的研究重点是寻找和验证高效预测CKD进展至ESRD风险的新生物标志物，以期应用于临床实践，协助筛选高危CKD进展者，指导早期监测和干预。

现有临床实践用以预测CKD进展风险的主要肾脏指标为肾组织病理分型、eGFR和蛋白尿水平。研究证实肾脏病理指标有助于CKD进展风险判断，如IgA肾病中，肾小管病变（T）、局灶硬化（S）和新月体（C）是病情进展的预测指标[24]。eGFR、蛋白尿、年龄、性别等因素组成的临床模型有助于CKD进展风险的判断，其预测2年和5年进入ESRD的AUC可达0.74~0.84[25]。发现和应用新的肾损伤生物标志物，在肾组织病理分型评分和临床指标基础上提高预测CKD进展风险效能，是目前CKD生物标志物的转化研究和临床应用方向。例如，2013年Ju等[26]在CKD患者肾活检组织进行转录组学筛选，并通过检测尿液，发现尿EGF在校正eGFR和UACR后仍独立与肾组织间质纤维化和小管萎缩相关，多个CKD患者队列进一步证实基线尿EGF水平与CKD进展至ESRD的风险相关，且显著提高了临床模型预测CKD进展的风险效能（AUC从0.84提高至0.90）。其他肾损伤生物标志物预测CKD进展风险的研究结论不一，如前瞻性CKD队列研究（CRIC研究）显示基线尿生物标志物并不能在临床模型基础上进一步提高预测CKD进展效能[27]。该队列评价了3个新生物标志物（尿KIM-1、尿NGAL和尿液肝型脂肪酸结合蛋白）对CKD进展风险的预测作用，结果显示高生物标志物水平与CKD进展显著相关，但生物标志物加入临床模型后不能显著增加CKD进展风险预测效能。值得注意的是，该队列主要特征为多数患者处于CKD中晚期（平均eGFR 43.6 mL/min），且50%患者合并糖尿病；中晚期CKD合并糖尿病提示病情处于较晚期和严重阶段，CKD进展已经难以避免，此时应用生物标志物预测CKD进展风险可能作用有限。事实上，上述研究者后来进行了亚组分析，发现在eGFR≥60 mL/min/1.73m^{2}的CKD患者中，生物标志物有明显预测CKD进展的趋势（由于样本数原因，研究者建议在更大的患者人群中进一步研究）。

另一个纳入2 428例进展期CKD患者（eGFR< 60 mL/min/1.73m^2）的SPRINT研究中[28]，高基线尿生物标志物（IL-18、KIM-1、MCP-1、YK40）水平均与CKD进展风险（终末期肾衰竭或年eGFR下降速度）独立相关[29]。该队列研究者还进一步探索了反映不同机制的生物标志物组合与CKD进展风险关系，结果发现高水平尿调节蛋白、甲状旁腺激素、全段成纤维细胞生长因子23组在校正基线eGFR和尿蛋白效应后，仍独立与长期的eGFR下降相关[30]。我们在IgA肾病的前瞻性队列研究中也证实，基线尿MMP-7、AGT、KIM-1水平与IgA肾病进展风险独立相关；尿MMP-7水平联合肾活检时临床指标（eGFR、平均动脉血压和蛋白尿水平）和肾组织病理MEST-C评分建立的模型预测IgA肾病进展风险的总体效能提升至0.85[31]。综上研究，若干新的肾损伤生物标志物与CKD进展风险独立相关，联合肾组织病理评分、eGFR、蛋白尿能增加总体预测效能，显著改善CKD进展风险分层，值得应用于临床实践，为辅助筛选CKD进展高危者提供新手段。

3 总结

近10余年来，围绕肾损伤生物标志物的医学创新和转化研究取得了较大进展，特别是在AKI生物标志物领域，尿液NGAL、IL-18、MMP-7、

AGT、TIMP-2*IGFBP-7等肾损伤生物标志物对AKI发病、发展风险的预测效能均在前瞻性大样本队列得到验证，初步上市的检测手段如Nephrocheck、NGAL即时检测产品已用于某些AKI高危人群的风险评估和患者筛查。肾损伤生物标志物（或组合）联合临床因素模型的评估策略也被认为有助于提高AKI患者的风险再分层，指导筛查高危患者，辅助临床防治决策。最新的急性疾病质量倡议专家组推荐将肾损伤生物标志物运用于AKI的早期诊断和严重度分期[32]。肾损伤生物标志物在CKD领域主要集中于研究预测CKD进展至终末期肾衰竭风险。总的来说，若干新的肾损伤生物标志物（如尿EGF、尿MMP-7、FGF-23）在前瞻性CKD患者人群中被证实与CKD进展风险独立相关，联合临床指标（eGFR、蛋白尿、肾组织病理分型）有助于增加现有临床模型预测效能，提高风险分层力，肾损伤生物标志物未来将有可能应用于筛检高危CKD进展风险患者和辅助临床防治决策。

尿液是肾损伤信号的“窗口”，随着更接近真实世界的多病因、多病种前瞻性肾损伤队列临床信息库和生物样本库的建立，在深入研究肾损伤发病机制基础上，运用转录组学、蛋白组学、人工智能等方法，筛选和试验能预测肾损伤慢性肾纤维化、药物肾毒性、治疗反应性等的新生物标志物（或组合），之后优选高效能生物标志物，开发普适临床的检测手段，是未来肾损伤生物标志物转化研究的重点领域和前沿方向。此过程可使基础研究中发现的生物靶标转化为临床实践中的防治策略，实现临床医学创新的最后一公里。

参 考 文 献

[1] MOLITORIS B A, MELNIKOV V Y, OKUSA M D, et al. Technology insight: biomarker development in acute kidney injury-what can we anticipate?[J]. Nat Clin Pract Nephrol, 2008, 4(3): 154-165.

[2] MISHRA J, MA Q, PRADA A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(10): 2534-2543.

[3] MISHRA J, DENT C, TARABISHI R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery[J]. Lancet, 2005, 365(9466): 1231-1238.

[4] PARIKH C R, COCA S G, THIESSEN-PHILBROOK H, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(9): 1748-1757.

[5] PARIKH C R, DEVARAJAN P, ZAPPITELLI M, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(9): 1737-1747.

[6] YANG X, CHEN C, TENG S, et al. Urinary matrix metalloproteinase-7 predicts severe AKI and poor outcomes after cardiac surgery[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(11): 3373-3382.

[7] ZHOU D, LI Y, LIN L, et al. Tubule-specific ablation of endogenous β-catenin aggravates acute kidney injury in mice[J]. Kidney Int, 2012, 82(5): 537-547.

[8] ZHOU Q, ZHAO C, XIE D, et al. Acute and acute-on-chronic kidney injury of patients with decompensated heart failure: impact on outcomes[J]. BMC Nephrol, 2012, 13: 51.

[9] VELEZ J C. The importance of the intrarenal renin-angiotensin system[J]. Nat Clin Pract Nephrol, 2009, 5 (2): 89-100.

[10] GRACIANO M L, CAVAGLIERI R C, DELLÊ H, et al. Intrarenal renin-angiotensin system is upregulated in experimental model of progressive renal disease induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(7): 1805-1815.

[11] KOBORI H, HARRISON-BERNARD L M, NAVAR L G. Urinary excretion of angiotensinogen reflects intrarenal angiotensinogen production[J]. Kidney Int, 2002, 61(2): 579-585.

[12] YANG X, CHEN C, TIAN J, et al. Urinary angiotensinogen level predicts AKI in acute decompensated heart failure: a prospective, two-stage study[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(8): 2032-2041.

[13] KASHANI K, AL-KHAFAJI A, ARDILES T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury[J]. Crit Care, 2013, 17(1): R25.

[14] VIJAYAN A, FAUBEL S, ASKENAZI D J, et al. Clinical use of the urine biomarker [TIMP-2] × [IGFBP7] for acute kidney injury risk assessment[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 68(1): 19-28.

[15] KOYNER J L, GARG A X, COCA S G, et al. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(5): 905-914.

[16] ARTHUR J M, HILL E G, ALGE J L, et al. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute

kidney injury after cardiac surgery[J]. Kidney Int, 2014, 85(2): 431-438.

[17] CHEN C, YANG X, LEI Y, et al. Urinary biomarkers at the time of AKI diagnosis as predictors of progression of AKI among patients with acute cardiorenal syndrome[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(9): 1536-1544.

[18] CHAWLA L S, EGGERS P W, STAR R A, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes[J]. N Engl J Med, 2014, 371 (1): 58-66.

[19] CHAWLA L S, AMDUR R L, AMODEO S, et al. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2011, 79(12): 1361-1369.

[20] 罗卫红, 李佳欣, 蒋建平, 等. 急性肾损伤进展至慢性肾脏病的临床特征和危险因素——前瞻性、观察性队列研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(8): 625-630.

[21] HSU C Y, CHINCHILLI V M, COCA S, et al. Post-acute kidney injury proteinuria and subsequent kidney disease progression: the assessment, serial evaluation, and subsequent sequelae in acute kidney injury (ASSESS-AKI) study[J]. JAMA Intern Med, 2020, 180(3): 402-410.

[22] KO G J, GRIGORYEV D N, 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[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 298(6): F1472-F1483.

[23] MENEZ S, MOLEDINA D G, GARG A X, et al. Results from the TRIBE-AKI Study found associations between post-operative blood biomarkers and risk of chronic kidney disease after cardiac surgery[J]. Kidney Int, 2021, 99(3): 716-724.

[24] FLOEGE J. Prognostic assessment of IgA nephropathy: how much does histology add?[J]. Kidney Int, 2016, 89 (1): 19-21.

[25] RAMSPEK C L, EVANS M, WANNER C, et al. Kidney failure prediction models: a comprehensive external validation study in patients with advanced CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(5): 1174-1186.

[26] JU W, NAIR V, SMITH S, et al. Tissue transcriptome-driven identification of epidermal growth factor as a chronic kidney disease biomarker[J]. Sci Transl Med, 2015, 7(316): 316ra193.

[27] HSU C Y, XIE D, WAIKAR S S, et al. Urine biomarkers of tubular injury do not improve on the clinical model predicting chronic kidney disease progression[J]. Kidney Int, 2017, 91(1): 196-203.

[28] WRIGHT J J, WILLIAMSON J D, WHELTON P K, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control[J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2103-2116.

[29] MALHOTRA R, KATZ R, JOTWANI V, et al. Urine markers of kidney tubule cell injury and kidney function decline in SPRINT trial participants with CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2020, 15(3): 349-358.

[30] BULLEN A L, KATZ R, JOTWANI V, et al. Biomarkers of kidney tubule health, CKD progression, and acute kidney injury in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) participants[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 78(3): 361-368.

[31] YANG X, OU J, ZHANG H, et al. Urinary matrix metalloproteinase 7 and prediction of IgA nephropathy progression[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 75(3): 384-393.

[32] OSTERMANN M, ZARBOCK A, GOLDSTEIN S, et al. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality initiative consensus conference: a consensus statement[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(10): e2019209.