

综述

功能代谢组学在急性肾损伤中的作用

李惠敏¹, 朱杰夫², 胡斌³, 宋志霞^{1*}¹三峡大学第一临床医学院, 宜昌市中心人民医院, 宜昌 443000;²武汉大学人民医院器官移植科, 武汉 430000; ³三峡大学附属仁和医院肾内科, 宜昌 443000)

摘要: 急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是由多因素引起的肾功能急速下降的临床综合征。AKI发病机制复杂, 且在临床上缺乏有效的治疗手段。近年来, 功能代谢组学探究AKI的发病机制已成为新的研究热点, 与传统代谢组学不同, 功能代谢组学可在疾病发现差异代谢物基础上, 明确阐明疾病发生的病理生理机制。本文结合近几年研究成果, 总结了代谢组学几大分支在AKI中的研究进展, 重点探讨了各代谢物调控分子通路变化, 以期为AKI的早期预防及治疗提供理论依据。

关键词: 急性肾损伤; 功能代谢组学; 糖代谢; 脂代谢; 氨基酸代谢; 核苷酸代谢

Roles in functional metabolomics in acute kidney injury

LI Huimin¹, ZHU Jie fu², HU Bin³, SONG Zhixia^{1*}¹Yichang Central People's Hospital, The First Clinical Medical College of China Three Gorges University, Yichang 443000, China; ²Department of Organ Transplantation, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, China;³Department of Nephrology, Renhe Hospital Affiliated to China Three Gorges University, Yichang 443000, China)

Abstract: Acute kidney injury (AKI) is a clinical syndrome of rapid decline in renal function caused by multiple factors. There aren't many effective treatments available in clinical practice, and its pathophysiology is complicated. In recent years, functional metabolomics has become a new research focus to explore the pathogenesis of AKI. Functional metabolomics, in contrast to standard metabolomics, uses the identification of distinct metabolites in disease to clearly define the pathophysiological process of disease occurrence. In order to provide a theoretical foundation for the early prevention and treatment of AKI, this study highlights the scientific development of many areas of metabolomics in AKI, focusing on modifications of metabolite regulating molecular pathways.

Key Words: acute kidney injury; functional metabolomics; glucose metabolism; lipid metabolism amino acid metabolism; nucleotide metabolism

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种以患者肾功能在短时间内快速减退为特征的临床常见危重症。近年来, AKI的发病率逐年升高, 据统计每年约有1 330万人被确诊为AKI, 其中170万人死于AKI^[1]。这与人口老龄化加剧、住

院患者并发症增加、慢性肾脏病和糖尿病患病率增加以及用于成像和心血管介入的静脉造影剂有关^[2]。目前临床上尚无预防及治疗AKI的有效手段, 因此积极探索其发病机制及探寻灵敏度及特异性高的肾脏损伤标志物有利于AKI早期预防及治

收稿日期: 2023-05-17

基金项目: 湖北省自然科学基金项目(2021CFB379); 宜昌市医疗卫生项目专项基金项目(A21-2-002)

第一作者: E-mail: 1943164313@qq.com

*通信作者: E-mail: songzhixia@ctgu.edu.cn

疗。功能代谢组学是近年发展起来的新兴学科,作为代谢组学的延伸,在发现差异代谢物的基础上,可进一步研究AKI的发病机理及调控靶点。AKI的主要损伤部位是肾近端小管上皮细胞(renal proximal epithelial tubular cells, RPTECs)。RPTECs对葡萄糖和脂肪酸的利用能力较强。此外,RPTECs还表现出较高的氨基酸代谢活性,这可能与其在氨基酸吸收和代谢中的重要角色有关。因此,本文就AKI发生所致各代谢途径及其代谢分子的变化予以综述,以期为AKI的疾病诊断、预测和治疗,以及药物研发提供重要的指导价值。

1 代谢组学概述

代谢组学(metabonomics/metabolomics)是继基因组学和蛋白质组学之后发展起来的新兴组学技术,是系统生物学的重要组成部分,研究对象大都是相对分子质量1 000以内的小分子物质。代谢组学通过对某一生物体组份或细胞在特定生理时期或条件下所有代谢产物同时进行定性和定量分析,以寻找出目标差异代谢物,可用于疾病早期诊断、药物靶点发现、疾病机理研究及疾病诊断等^[3]。国际上,代谢组学研究很活跃,其中许多机构已经开始了多组学整合研究工作。主要包括:非靶标代谢组、高通量靶标代谢组、常规靶标、脂质组学、代谢流检测等研究平台。然而,代谢组学对疾病表型差异代谢物变化的研究未能反映疾病整个病理变化过程,具有一定局限性。功能代谢组学是传统代谢组学的深化和延伸,在分析生物样本(如血、尿、组织、粪便等)中小分子代谢物变化基础上,综合运用生物信息学整合上下游基因、蛋白改变,并验证与功能性代谢物水平变化相关的代谢酶和基因,进一步研究机体功能失调机制及疾病的发生发展机制^[4]。功能代谢组学主要是基于功能性分子或者调控差异代谢物途径的研究。与传统代谢组学相比,功能代谢组学可优化识别疾病差异代谢物及相关功能途径变化的能力。目前,功能代谢组学已成为研究肾脏疾病发病机制及药物治疗靶点的科学手段。

2 AKI与糖代谢组

2.1 AKI与糖酵解

糖酵解是代谢组学的一个重要部分,也是肾糖代谢的重要过程,其代谢物和酶的表达及活性改变与多种肾脏疾病的发生有关^[5,6](图1)。最初,Lan等^[7]发现,在缺血性AKI早期,近端肾小管糖酵解活性增强伴随缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)表达增加,该过程致使肾脏近端小管萎缩、线粒体功能障碍。该研究表明,在发生AKI时,糖酵解活性增强,且可能与肾脏受损相关。然而,尚不清楚这种现象是否仅存在于与缺血相关的AKI中。随后,Ji等^[8]在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的AKI中有着同样发现,肾脏代谢由氧化磷酸化向有氧糖酵解转变,表现为肾脏糖酵解代谢产物磷酸烯醇丙酮酸(phosphoenolpyruvate, PEP)、丙酮酸和乳酸表达水平升高,而葡萄糖水平降低,且乳酸堆积可诱导RPTECs内线粒体功能障碍。这表明在AKI发生时,糖酵解活性增强,乳酸及丙酮酸等代谢产物的堆积可引起酸中毒及细胞损伤,进而引起肾脏损伤。因此,早期发现AKI并及时干预及调节糖酵解活性尤为重要。Cui等^[9]的研究发现,血清糖酵解代谢产物葡萄糖酸、富马酸和假尿苷等水平升高对患者心脏手术后AKI发生具有一定预测价值,且早于血清肌酐水平变化。另外,在大鼠给予顺铂治疗后,第1天和第3天在尿液中可检测到丙酮酸激酶2(pyruvate kinase M2, PKM2),提示PKM2可能作为肾毒性的敏感标志物^[10]。而靶向敲除PKM2基因可缓解LPS诱导的肾脏尿蛋白与肌酐比(albumin-to-creatinine ratio, ACR)和BUN水平升高,减轻肾小管扩张、蛋白管型、间质水肿等病理变化,对AKI具有一定保护作用^[11]。这提示通过抑制糖酵解关键酶PKM2活性有助于减轻肾脏损伤。另外,近期,有学者发现,在AKI患者中,肾源性糖酵解中间代谢产物3-磷酸甘油(glycerol-3-phosphate, G-3-P)水平迅速上升,并且与肌酐或其他矿物质标志物相比,它们与成纤维生长因子-23(fibroblast growth factor-23, FGF-23)水平升高的相关性更高^[12],可导致AKI预后不良^[13]。以上研究表明,尿液中糖酵解中间代谢产物葡萄糖酸、富马

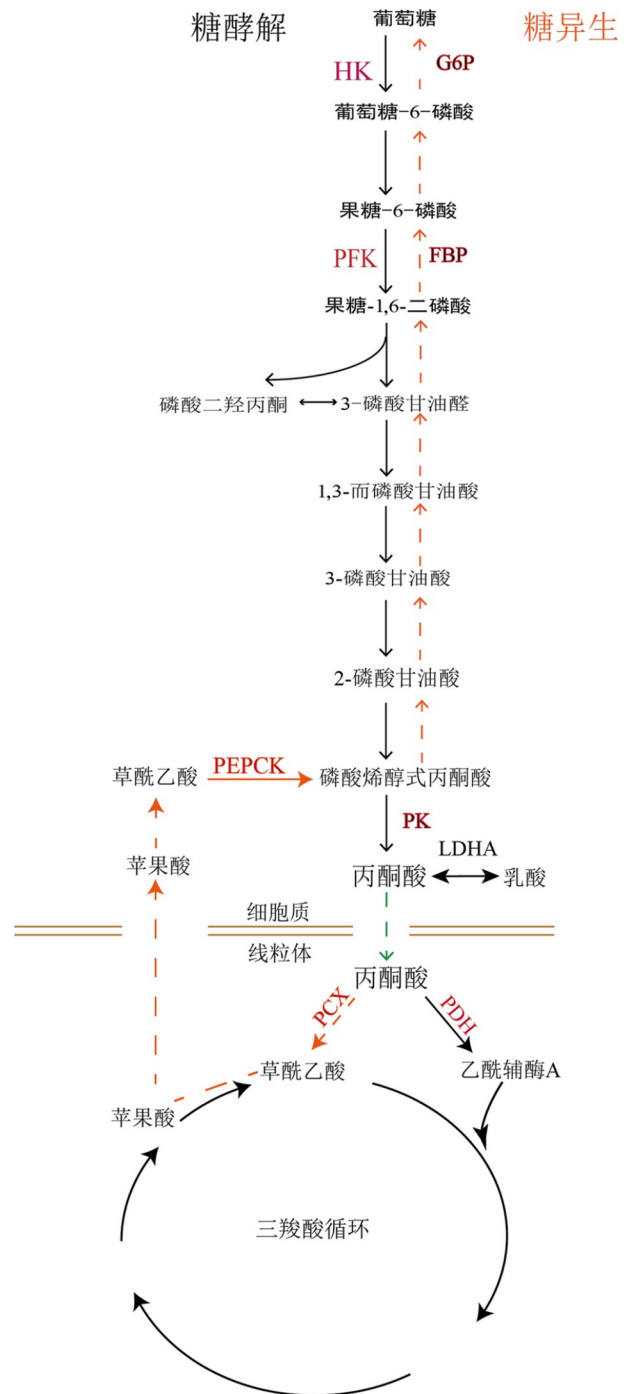
酸以及关键酶PKM2有望成为早期监测AKI的新型生物标志物。靶向抑制肾糖酵解, 改善线粒体功能障碍, 对AKI具有保护作用, 这为AKI的治疗及预后提供了新思路。

2.2 AKI与糖异生

糖异生是糖代谢的关键组成部分, AKI发生时肾糖异生受损可导致机体能量供给不足及血糖失衡(图1)。David等^[14]发现, 在IRI诱导小鼠AKI后, 受损肾脏的糖异生关键酶磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶1(phosphoenolpyruvate carboxy kinase 1, PCK1)及果糖-1,6-二磷酸酶1(fructose-1,6-bisphosphatase 1, FBP1)的mRNA表达水平降低, 提示糖异生受损, 可进一步影响全身血糖及乳酸清除率降低, 进而引起血清乳酸水平升高。并且, 该研究表明, 肾糖异生受损与AKI患者死亡率增加密切相关, 提示肾糖异生在肾脏代谢中具有重要地位, 通过针对肾糖异生功能的靶向调控是否能够缓解急性肾损伤的严重程度具有一定研究价值。最新研究显示, 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)在激活糖异生基因转录及维持血糖平衡方面发挥重要作用^[15]。若靶向敲除小鼠PGC-1 α 基因可进一步增强叶酸诱导的AKI的肾脏炎性反应, 具体表现为F4/80标记的肾脏巨噬细胞及CD3标记的T淋巴细胞阳性细胞数增加、Scr水平及中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)的mRNA水平显著升高, 同时, 可引起小鼠死亡率显著增加^[16]。然而, 在AKI中, PGC1是否可通过调控肾糖异生从而缓解肾脏损伤及相关机制有待进一步研究。

3 AKI与脂质代谢组

脂质代谢组是代谢组学最重要的一门分支, 且脂质代谢在肾脏能量代谢中占据重要地位。在IRI所致的AKI研究中, Angelique等^[17]发现, 单侧肾脏IRI 24 h后, 小鼠肾脏组织脂质代谢物包括胆固醇、特异性磷脂和鞘磷脂水平显著增加, 提示脂质分解代谢进程缓慢。另一方面, Zhang等^[18]发现, 在小鼠双侧肾脏IRI后, 与脂质转运和储存相关的基因包括CD36和Plin2的表达在第3天显著增



HK: 己糖激酶(hexokinase); PCX: 丙酮酸羧化酶(pyruvate carboxylase); PFK: 磷酸果糖激酶(phosphofructokinase); PEPCK: 磷酸烯醇式丙酮酸羧基酶(phosphoenol pyruvate carboxykinase); G6P: 葡萄糖6-磷酸酶(glucose 6-phosphatase); FBP: 果糖1,6二磷酸酶(fructose-1,6-bisphosphatase); PDH: 丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase); LDHA: 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase)

图1 肾小管上皮细胞糖代谢途径

加, 并在第10天仍保持较高水平。此外, 脂质合成相关基因如Fasn、srebf1和Elovl1在AKI后的表达

水平趋于上调。以上研究提示,在AKI中,脂质代谢功能异常,通过功能代谢组学研究脂质在AKI中的变化及调控机制有利于评估并干预AKI进展。

3.1 AKI与磷脂代谢

磷脂作为脂质代谢的中间代谢产物,有利于脂肪分子溶解、水解及氧化,作为细胞膜的重要组成部分,磷脂对细胞膜结构及功能作用至关重要,可参与许多疾病发生发展^[19]。在庆大霉素所致的AKI实验研究中,Wang等^[20]通过超高效液相色谱串联四极飞行时间质谱方法发现,AKI模型组大鼠肾脏磷脂相关代谢物包括磷脂、鞘氨醇、植物鞘氨醇等水平升高。此外,Bugarski等^[21]发现,在小鼠代谢性酸中毒诱导的AKI实验研究中,肾皮质磷脂和鞘脂水平增加。以上研究提示,AKI发生时磷脂代谢功能障碍。另外,在碘造影剂诱发的AKI中,Liu等^[22]发现,肾小管上皮细胞死亡并表达细胞凋亡膜标志物磷脂酰丝氨酸,而Mitsugumin-53可通过与膜损伤部位暴露的磷脂酰丝氨酸结合发挥膜修复功能,从而阻碍AKI的进展。且在顺铂诱导的AKI中,Weng等^[23]根据肾小管上皮细胞凋亡变化,以磷酸酰丝氨酸和活性caspase-3为靶点,设计并合成出一种可激活的小分子近红外荧光探针,可在顺铂注入24 h后检测AKI的发生,并能观察到治疗后肾功能逐渐恢复,有

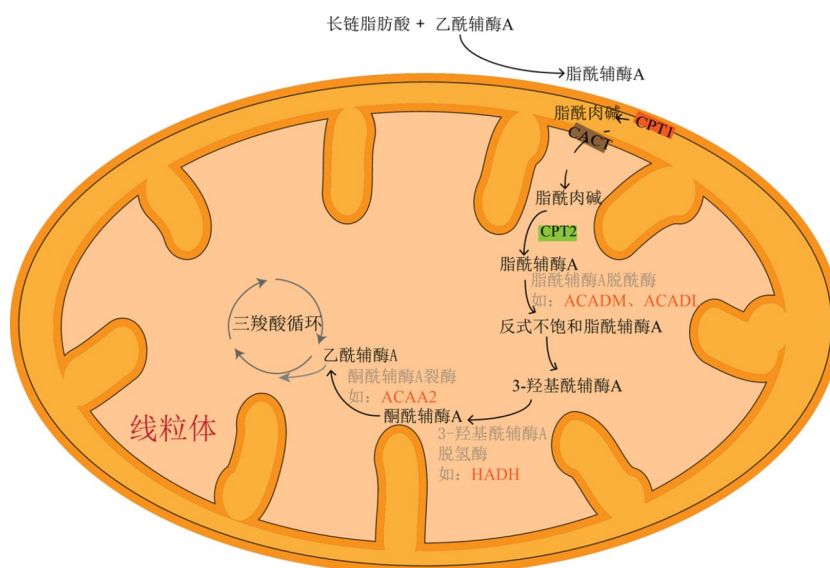
助于预测潜在药物肾毒性并评估AKI的治疗效果。

3.2 AKI与脂肪酸代谢

花生四烯酸(arachidonic acid, AA)是一种不饱和脂肪酸,大部分结合在哺乳动物细胞膜上,当机体受刺激时,可从细胞膜中释放并转化为一类具有生物活性的物质^[24]。在脓毒血症相关性AKI中,血清岩芹酸在早期阶段即出现升高,可能作为SI-AKI的血清代谢标志物^[25]。同样地,Xue等^[26]发现,血清二十二碳六烯酸和二十碳五烯酸可能是中暑相关性AKI的代谢生物标志物。另外,许多研究显示,调节AA相关代谢产物的变化水平可能有助于AKI的治疗在IRI所致的AKI实验研究中,发现降低AA代谢物20-羟基二十碳四烯酸(20-hydroxyeicosatetraenoic acid, 20-HETE)水平可能增加缺血性AKI的易感性,而增加20-HETE水平可预防髓质血流的继发性下降和再灌注后组织缺氧所诱导的肾小管坏死,为缺血性AKI治疗提供依据^[27]。此外,Deng等^[28]给予AA代谢物14,15-环氧二十碳三烯酸可通过增加肾组织中p-GSK3 β 的蛋白表达减少RPTECs凋亡,改善肾小管扩张和刷状缘脱离等组织病理变化,缓解肾脏损伤。

3.3 AKI与脂质代谢相关调控机制

脂肪酸 β -氧化(fatty acid oxidation, FAO)是脂质分解代谢的关键步骤,也是肾近端小管上皮细胞获取能量的主要方式(图2)。FAO功能障碍可导



CPT1: 肉碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyl transferase 1); CPT2: 肉碱棕榈酰转移酶2(carnitine palmitoyl transferase 2); CACT: 肉碱脂酰转移酶(acyl-coenzyme A/cholesterol acyltransferase)

图2 肾小管上皮细胞脂肪酸代谢途径

致RPTECs脂质堆积和线粒体损伤, 进而诱发AKI^[29,30]。然而该原因和途径仍不清楚。肉碱脂酰转移酶1(carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1)位于线粒体的外膜, 作为FAO过程的限速酶, 其主要作用是催化游离脂肪酸合成脂酰肉碱(acyl carnitine, AC)并进入线粒体氧化和产生能量^[31]。有研究表明, CPT1活性与AKI的发生密切相关。最初研究发现, 在缺血/再灌注损伤期间, CPT1活性下降, 使用C75刺激CPT1活性可恢复ATP消耗, 改善肾功能, 减轻IRI引起的肾脏损伤^[32]。另外, 从转录层面研究发现, 若特异性敲除肾近端小管的Krüppel样因子15(Krüppel-like factor 15, KLF15)可降低CPT1A的表达使FAO功能受损导致肾近端小管能量供应不足, 从而加重马兜铃酸诱导的急性肾损伤^[33]。另一方面, FAO功能受损可引起肾脏脂质沉积, 从而加重肾脏损伤, 缓解肾脏脂质沉积可能减轻肾脏损伤。在顺铂诱导的AKI中, Xiong等^[34]发现, RPTECs胞内脂质堆积与解偶联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1)表达减少有关, 上调UCP1的表达可激活AMPK-ULK1自噬途径进而缓解AKI中的肾脏脂质堆积, 进而阻碍AKI的进展。同样地, 在顺铂诱导的AKI模型中发现, 肾脏和血清中甘油三酯含量明显增加, 近端小管中高度表达的转录因子核法尼类X受体(nuclear farnesoid X receptor, FXR)在细胞核中表达降低, 若敲低FXR

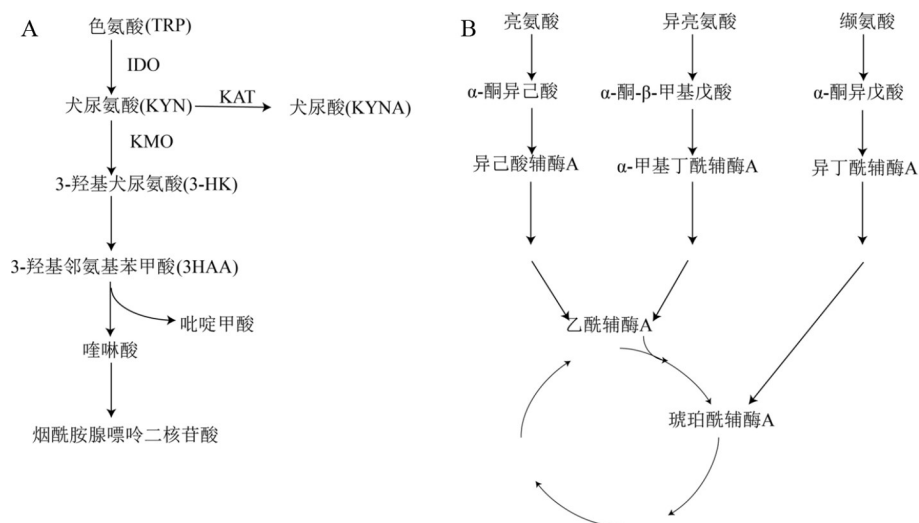
基因可导致FAO相关基因(如CPT1A、PGC1 α 、Pecr、Crot、Ehhad和SLC27a2)的表达下降, 若过表达FXR基因可减轻RPTECs脂质堆积并改善FAO功能障碍^[35]。另外, 特异性敲除肾近端小管亲环蛋白D(proximal tubule cyclophilin D, CypD)可预防顺铂诱导的AKI中的线粒体损伤和FAO受损引起的肾内脂质沉积^[36]。通过功能代谢组学可检测AKI中脂质小分子变化规律, 整合疾病发展过程中脂质合成、分解及储存异常的生物学信息, 靶向调控脂质代谢分子机制, 为AKI疾病诊断及治疗手段提供可靠依据。

4 AKI与氨基酸代谢组

氨基酸代谢是代谢组学分析不可或缺的一部分。有研究发现, 氨基酸代谢异常与AKI的发生密切相关^[37]。

4.1 AKI与必需氨基酸代谢

色氨酸(tryptophan, TRP)是人体自身不能合成的必需氨基酸之一, 其在体内产生一系列代谢物如: 犬尿氨酸(kynurenine, KYN)、3-羟基犬尿氨酸(3-hydroxykynurenine, 3-HK)、犬尿酸(kynurenine acid, KYNA)、喹啉酸或吡啶甲酸(picolinate, Pic)等^[38](图3A)。AKI可引起体内色氨酸代谢紊乱诱发一系列代谢产物堆积, 从而进一步诱导肾脏损伤。有研究表明, 在AKI患者血液及



A: 支链氨基酸代谢途径; B: 色氨酸代谢途径。IDO: 色氨酸2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase); KAT: 犬尿氨酸氨基转移酶(kynurenine aminotransferase); KMO: 犬尿氨酸3-单加氧酶(kynurenine 3-monooxygenase)

图3 肾小管上皮细胞氨基酸代谢途径

尿液中, Pic浓度升高并与AKI的发生率呈正相关, 表明Pic可能是AKI的预测性生物标志物^[39]。另外, 在IRI诱导的小鼠AKI模型中发现, 血浆中TRP水平降低, TRP代谢物如3-HK水平升高, 若敲除TRP代谢途径中的关键酶犬尿氨酸3-单加氧酶(kynurenine 3-monooxygenase, KMO)可减少AKI小鼠肾脏中3-HK的水平, 抑制中性粒细胞浸润及减少RPTECs凋亡从而阻碍AKI的进展^[40]。部分学者在顺铂诱导的AKI模型中也有类似的发现。且进一步监测肾脏中TRP及代谢物水平, 发现TRP在肾脏皮质和髓质均出现了代谢紊乱, 使用氯美噻唑抑制细胞色素CYP2E1可减少TRP代谢产物3-硫酸吲哚酚(3-indoxyl sulfate, 3-IS)的生成, 而3-IS作为一种尿毒症毒素, 减少其堆积对顺铂所致AKI具有保护作用^[41,42]。

支链氨基酸(branched chain amino acid, BCAAs)是指 α -C上含有分支脂肪烃链, 且自身不能合成的中性必需氨基酸, 包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸。有研究发现, 肾脏线粒体BCAA分解代谢可产生乙酰辅酶A和琥珀酰辅酶A, 有助于三羧酸循环, 可为RPTECs代谢提供能量^[43](图3B)。基于此, Piret等^[44]在AAI和顺铂诱导的AKI模型中发现, 肾小管上皮细胞中Krüppel样因子6(Krüppel like factor 6, KLF6)在AKI早期表达增加, 若过表达KLF6可使BCAA分解代谢相关的基因如: *Bckdhb*、*Hibch*和*Mccc2*基因表达水平显著下调, 且使肾小管上皮细胞ATP产量减少。靶向调控KLF6因子, 促进BCAA分解代谢, 可能成为治疗AKI的新策略。

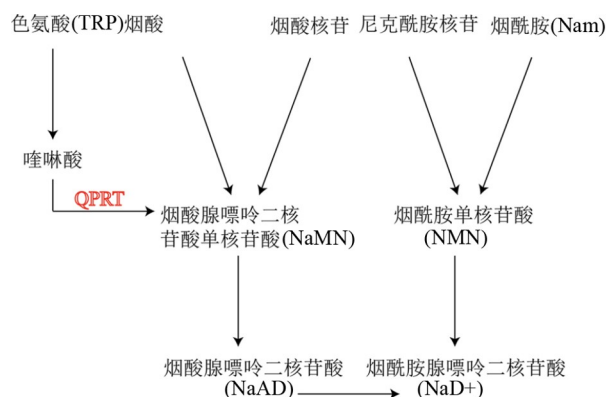
4.2 AKI与非必需氨基酸代谢

Long等^[45]在IRI和顺铂诱导的AKI实验中发现, 同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)含量显著增加可导致高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)发生。然而HHcy可诱导内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)并加重AKI, 具体表现为肾小管腔面刷状缘消失、管型形成和肾小管上皮细胞坏死, 并可通过抑制Akt酶活性使AKI后的肾小管上皮细胞增殖修复功能失常。另外, LPS注射2 h后发现肾皮质中牛磺酸、L-半胱氨酸、苯丙氨酸途径代谢物包括L-酪氨酸、马尿酸和苯乙酰甘氨酸等水平升高^[46]。监测这些代

谢物水平可能作为一种潜在的用于识别AKI的发生方法。此外, 研究表明, 一些特定的氨基酸可以用于减轻AKI的损伤程度。D型丝氨酸是肠道微生物的代谢产物, 若小鼠腹腔注射D型丝氨酸可减轻IRI所致的肾小管损伤, 具体表现为炎性细胞浸润减少, 肾小管上皮细胞修复增加及尿蛋白排泄减少^[47]。同样地, 另一种肠道微生物代谢产物D型丙氨酸似乎表现出同样的作用。给予D型丙氨酸可通过N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartateacid, NMDA)受体信号通路抑制ROS的产生并提高线粒体膜电位以减少肾小管上皮细胞坏死^[48]。总的来说, AKI与非必需氨基酸代谢密切相关, 补充特定的非必需氨基酸可能有助于减轻肾脏损伤的程度。然而, 具体的机制和适用范围还需要进一步的研究来确定。

5 AKI与核苷酸代谢

核苷酸代谢在代谢组学中占据重要地位, 也与机体能量代谢密不可分。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)是细胞能量代谢的重要参与者, 在维持肾脏健康和功能方面起着重要作用^[49](图4)。美国哈佛医学院Samir教授带领的团队^[50]发现, AKI中NAD⁺的从头合成途径受到损害, 外源性增加NAD⁺的合成有望降低AKI的风险性。NAD⁺从头合成途径关键酶喹啉磷酸核糖基转移酶(quinolinate phosphoribosyl transferase, QPRT)可通过调控肾脏应激压力在AKI中发挥肾脏保护作用, 且QPRT催化生成的产物喹



QPRT: 喹啉磷酸核糖基转移酶(quinolinate phosphoribosyl transferase)

图4 核苷酸代谢途径

嘌呤的堆积与AKI的终末临床症状密切相关, 可以作为AKI疾病或者心脏病等大型手术患者AKI风险的评估因素。AKI中NAD⁺不仅从头合成代谢受损, 研究显示其消耗也增加。一项研究发现, LPS诱导的AKI可诱导PARPs表达进而加速NAD⁺的消耗。这提示抑制PARP过度活化可改善肾脏能量代谢, 并抑制AKI引起的炎症反应^[51]。同样地, Manrique-Caballero等^[52]发现, 线粒体功能受损及NAD⁺耗竭与AKI肾功能恶化密切相关, 若补充NAD⁺可有效改善肾功能障碍。另外, 新近研究显示, 在 小鼠 肾缺血前及急性期给予烟酰胺(nicotinamide, Nam)可阻碍AKI后慢性纤维化进展, 具体表现为减轻肾小管细胞及DNA损伤, 同时降低肾脏IL-6、IL-8和TGF- β 1等炎症因子表达并减少肾小管衰老^[53]。除此以外, 贝斯以色列女执事医疗中心的研究团队发现, 线粒体生物合成调控因子PGC1 α 可调控NAD⁺从头合成途径中间代谢物Nam生成对AKI肾功能恢复起关键作用^[54]。综上所述, AKI中NAD⁺生成水平降低, 而NAD⁺稳态与RPTECs能量代谢密切相关, 通过增加NAD⁺水平, 包括给予NAD⁺前体物质如Nam可以保护肾脏免受损伤。通过功能代谢组学评估和调节NAD⁺代谢的转化研究可能会为AKI诊断、预防及治疗提供依据。

6 小结与展望

AKI可继发多器官功能障碍, 预防和治疗AKI已成为重要的全球健康问题, 目前临床上常以Scr和BUN水平增高为重要指标诊断AKI, 但二者具有一定局限性。故研究AKI的发病机制, 寻找新的便捷的诊断标志物及药物治疗靶点是待解决的重要课题。代谢组学已广泛应用于生物学和医学研究, 且在AKI中研究逐渐增多, 由此发现的AKI诊断代谢标志物包括KIM-1、NGAL分子逐渐应用于临床。然而, 在各种病因诱发AKI时, 并不是某单一代谢发生改变, 多种代谢途径均可能发生变化。脂肪酸 β -氧化作为肾近端小管上皮细胞主要获能方式, 在AKI发生时, 脂肪酸 β -氧化功能异常, 引起肾脏脂质积累, 可导致肾脏细胞的氧化应激和炎症反应, 从而进一步损伤肾脏。通过功能代谢组学了解脂肪酸代谢功能异常及积累有助于揭

示AKI的发病机制, 并可为开发新的治疗策略提供线索。另外, AKI中糖酵解途径被激活, 虽然可以提供一定的能量供应, 但乳酸的积累也可能导致酸中毒和炎症反应的增加, 引起肾脏受损。监测糖代谢途径变化有助于了解AKI的严重程度和预后。除此以外, 肾脏在维持氨基酸代谢平衡中起着非常重要的作用, 氨基酸代谢的异常可以作为判断AKI的一个指标。监测尿液和血液中的氨基酸水平变化, 可以协助评估肾脏功能的损害程度和AKI的严重程度。通过调节氨基酸代谢, 例如通过营养支持或药物干预, 可能有助于改善AKI的预后。总之, 功能代谢组学在AKI的临床应用中具有重要的价值和前景, 它可以用于早期诊断和预测AKI、评估病情严重程度和预后, 并为发现新的治疗靶点提供线索。然而, 功能代谢组学在AKI的临床应用中还面临一些挑战, 例如标准化的分析方法和代谢标志物的验证。因此, 未来还需要进一步的研究和努力, 以实现功能代谢组学在AKI的广泛应用。

参考文献

- [1] Liu C, Shen Y, Huang L, et al. TLR2/caspase-5/Panx1 pathway mediates necrosis-induced NLRP3 inflammasome activation in macrophages during acute kidney injury. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 232
- [2] Gameiro J, Fonseca JA, Neves M, et al. Acute kidney injury in major abdominal surgery: incidence, risk factors, pathogenesis and outcomes. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1): 22
- [3] Kalim S, Rhee EP. An overview of renal metabolomics. *Kidney Int*, 2017, 91(1): 61-69
- [4] Hu L, Liu J, Zhang W, et al. Functional metabolomics decipher biochemical functions and associated mechanisms underlie small-molecule metabolism. *Mass Spectrometry Rev*, 2020, 39(5-6): 417-433
- [5] Ellis R, Katerelos M, Choy SW, et al. Increased expression and phosphorylation of 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase isoforms in urinary exosomes in pre-eclampsia. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 60
- [6] Ye Y, Xu L, Ding H, et al. Pyruvate kinase M2 mediates fibroblast proliferation to promote tubular epithelial cell survival in acute kidney injury. *FASEB J*, 2021, 35(7): e21706
- [7] Lan R, Geng H, Singha PK, et al. Mitochondrial pathology and glycolytic shift during proximal tubule atrophy after

- ischemic AKI. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11): 3356-3367
- [8] Ji R, Chen W, Wang Y, et al. The warburg effect promotes mitochondrial injury regulated by uncoupling protein-2 in septic acute kidney injury. *Shock*, 2021, 55(5): 640-648
- [9] Cui H, Shu S, Li Y, et al. Plasma metabolites-based prediction in cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(22): e021825
- [10] Cheon JH, Kim SY, Son JY, et al. Pyruvate kinase M2: a novel biomarker for the early detection of acute kidney injury. *Toxicol Res*, 2016, 32(1): 47-56
- [11] Alquraishi M, Chahed S, Alani D, et al. Podocyte specific deletion of PKM2 ameliorates LPS-induced podocyte injury through beta-catenin. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 76
- [12] Simic P, Kim W, Zhou W, et al. Glycerol-3-phosphate is an FGF23 regulator derived from the injured kidney. *J Clin Invest*, 2020, 130(3): 1513-1526
- [13] Zhou W, Simic P, Rhee EP. Fibroblast growth factor 23 regulation and acute kidney injury. *Nephron*, 2022, 146(3): 239-242
- [14] Legouis D, Ricksten SE, Faivre A, et al. Altered proximal tubular cell glucose metabolism during acute kidney injury is associated with mortality. *Nat Metab*, 2020, 2(8): 732-743
- [15] Piccinin E, Villani G, Moschetta A. Metabolic aspects in NAFLD, NASH and hepatocellular carcinoma: the role of PGC1 coactivators. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(3): 160-174
- [16] Fontecha-Barriuso M, Martín-Sánchez D, Martínez-Moreno JM, et al. PGC-1 α deficiency causes spontaneous kidney inflammation and increases the severity of nephrotoxic AKI. *J Pathol*, 2019, 249(1): 65-78
- [17] Scantlebury AM, Tammara A, Mills JD, et al. The dysregulation of metabolic pathways and induction of the pentose phosphate pathway in renal ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*, 2021, 253(4): 404-414
- [18] Zhang D, Xing Y, Li W, et al. Renal tubules transcriptome reveals metabolic maladaptation during the progression of ischemia-induced acute kidney injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(2): 432-438
- [19] Suetsugu S, Kurisu S, Takenawa T. Dynamic shaping of cellular membranes by phospholipids and membrane-deforming proteins. *Physiol Rev*, 2014, 94(4): 1219-1248
- [20] Wang X, Chen H, Chang C, et al. Study the therapeutic mechanism of Amomum compactum in gentamicin-induced acute kidney injury rat based on a back propagation neural network algorithm. *J Chromatography B*, 2017, 1040: 81-88
- [21] Bugarski M, Ghazi S, Polesel M, et al. Changes in NAD and lipid metabolism drive acidosis-induced acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(2): 342-356
- [22] Liu C, Hu Y, Han Y, et al. MG53 protects against contrast-induced acute kidney injury by reducing cell membrane damage and apoptosis. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(11): 1457-1464
- [23] Weng J, Wang Y, Zhang Y, et al. An activatable near-infrared fluorescence probe for *in vivo* imaging of acute kidney injury by targeting phosphatidylserine and caspase-3. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(43): 18294-18304
- [24] Wang T, Fu X, Chen Q, et al. Arachidonic acid metabolism and kidney inflammation. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3683
- [25] Ping F, Li Y, Cao Y, et al. Metabolomics analysis of the development of sepsis and potential biomarkers of sepsis-induced acute kidney injury. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6628847
- [26] Xue L, Guo W, Li L, et al. Metabolomic profiling identifies a novel mechanism for heat stroke-related acute kidney injury. *Mol Med Rep*, 2021, 23(4): 241
- [27] Muroya Y, Fan F, Regner KR, et al. Deficiency in the formation of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid enhances renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(10): 2460-2469
- [28] Deng BQ, Luo Y, Kang X, et al. Epoxide metabolites of arachidonate and docosahexaenoate function conversely in acute kidney injury involved in GSK3 β signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(47): 12608-12613
- [29] Harley G, Katerelos M, Gleich K, et al. Blocking AMPK signalling to acetyl-CoA carboxylase increases cisplatin-induced acute kidney injury and suppresses the benefit of metformin. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113377
- [30] Jang HS, Noh MR, Kim J, et al. Defective mitochondrial fatty acid oxidation and lipotoxicity in kidney diseases. *Front Med*, 2020, 7: 65
- [31] Miguel V, Tituaña J, Herrero JI, et al. Renal tubule Cpt1a overexpression protects from kidney fibrosis by restoring mitochondrial homeostasis. *J Clin Invest*, 2021, 131(5): e140695
- [32] Idrovo JP, Yang WL, Nicastro J, et al. Stimulation of carnitine palmitoyltransferase 1 improves renal function and attenuates tissue damage after ischemia/reperfusion. *J Surg Res*, 2012, 177(1): 157-164
- [33] Piret SE, Attallah AA, Gu X, et al. Loss of proximal tubular transcription factor Krüppel-like factor 15 exacerbates kidney injury through loss of fatty acid oxidation. *Kidney Int*, 2021, 100(6): 1250-1267
- [34] Xiong W, Xiong Z, Song A, et al. Relieving lipid accumulation through UCP1 suppresses the progression of acute kidney injury by promoting the AMPK/ULK1/

- autophagy pathway. *Theranostics*, 2021, 11(10): 4637-4654
- [35] Xu S, Jia P, Fang Y, et al. Nuclear farnesoid X receptor attenuates acute kidney injury through fatty acid oxidation. *Kidney Int*, 2022, 101(5): 987-1002
- [36] Jang HS, Noh MR, Jung EM, et al. Proximal tubule cyclophilin D regulates fatty acid oxidation in cisplatin-induced acute kidney injury. *Kidney Int*, 2020, 97(2): 327-339
- [37] Oh WC, Mafrici B, Rigby M, et al. Micronutrient and amino acid losses during renal replacement therapy for acute kidney injury. *Kidney Int Rep*, 2019, 4(8): 1094-1108
- [38] Wee HN, Liu JJ, Ching J, et al. The kynurenine pathway in acute kidney injury and chronic kidney disease. *Am J Nephrol*, 2021, 52(10-11): 771-787
- [39] Nadour Z, Simian C, Laprévote O, et al. Validation of a liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification of tryptophan and 10 key metabolites of the kynurenine pathway in plasma and urine: Application to a cohort of acute kidney injury patients. *Clinica Chim Acta*, 2022, 534: 115-127
- [40] Zheng X, Zhang A, Binnie M, et al. Kynurenine 3-monooxygenase is a critical regulator of renal ischemia-reperfusion injury. *Exp Mol Med*, 2019, 51(2): 1-14
- [41] Devlin AS, Marcobal A, Dodd D, et al. Modulation of a circulating uremic solute via rational genetic manipulation of the gut microbiota. *Cell Host Microbe*, 2016, 20(6): 709-715
- [42] Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6): 716-724
- [43] Neinast MD, Jang C, Hui S, et al. Quantitative analysis of the whole-body metabolic fate of branched-chain amino acids. *Cell Metab*, 2019, 29(2): 417-429.e4
- [44] Piret SE, Guo Y, Attallah AA, et al. Krüppel-like factor 6-mediated loss of BCAA catabolism contributes to kidney injury in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(23): e2024414118
- [45] Long Y, Zhen X, Zhu F, et al. Hyperhomocysteinemia exacerbates cisplatin-induced acute kidney injury. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(2): 219-231
- [46] Ping F, Guo Y, Cao Y, et al. Metabolomics analysis of the renal cortex in rats with acute kidney injury induced by sepsis. *Front Mol Biosci*, 2019, 6: 152
- [47] Nakade Y, Iwata Y, Furuichi K, et al. Gut microbiota-derived D-serine protects against acute kidney injury. *JCI Insight*, 2018, 3(20): e97957
- [48] Iwata Y, Nakade Y, Kitajima S, et al. Protective effect of ^d-alanine against acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2022, 322(6): F667-F679
- [49] Ralto KM, Rhee EP, Parikh SM. NAD⁺ homeostasis in renal health and disease. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(2): 99-111
- [50] Poyan Mehr A, Tran MT, Ralto KM, et al. *De novo* NAD⁺ biosynthetic impairment in acute kidney injury in humans. *Nat Med*, 2018, 24(9): 1351-1359
- [51] Wang YM, Han RL, Song SG, et al. Inhibition of PARP overactivation protects acute kidney injury of septic shock. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(18): 6049-6056
- [52] Manrique-Caballero CL, Kellum JA, Gómez H, et al. Innovations and emerging therapies to combat renal cell damage: NAD⁺ as a drug target. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35(17): 1449-1466
- [53] Jia Y, Kang X, Tan L, et al. Nicotinamide mononucleotide attenuates renal interstitial fibrosis After AKI by suppressing tubular DNA damage and senescence. *Front Physiol*, 2021, 12: 649547
- [54] Tran MT, Zsengeller ZK, Berg AH, et al. PGC1 α drives NAD biosynthesis linking oxidative metabolism to renal protection. *Nature*, 2016, 531(7595): 528-532