

## 代谢组学在急性肾损伤中应用的研究进展

赵恒 冯芳 董晨明

兰州大学第二医院重症医学科, 甘肃兰州 730030

通信作者: 董晨明, Email: ery\_dongchm@lzu.edu.cn

**【摘要】** 急性肾损伤 (AKI) 是多种疾病导致急性肾功能下降, 出现氮质血症、水电解质紊乱和酸碱平衡失调等疾病的疾病。代谢组学是一种能定量分析生物体内所有代谢物, 并发现代谢物与生理病理变化相对关系的研究方法, 为系统生物学的一部分。近年来, 一些基于代谢组学筛选出的代谢物被提议作为潜在的生物标志物, 用于评估 AKI 的早期发展和预后, 并用于发现未知的潜在治疗靶点。本文基于代谢组学在 AKI 风险预测、早期诊断、病情监测、预后评估及相应药物治疗中的应用等进行了综述, 以便为精准医疗提供参考依据。

**【关键词】** 代谢组学; 急性肾损伤; 生物标志物; 治疗; 潜在治疗靶点

**基金项目:** 甘肃省科技计划项目 (2023-10-23JRRA0965)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230418-00294

### Research progress of metabolomics in acute kidney injury

Zhao Heng, Feng Fang, Dong Chenming

Department of Critical Care Medicine, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China

Corresponding author: Dong Chenming, Email: ery\_dongchm@lzu.edu.cn

**【Abstract】** Acute kidney injury (AKI) is caused by a variety of diseases, which leads to acute renal function decline, azotemia, water and electrolyte disorders and acid-base balance disorders. Metabolomics is a research method that can quantitatively analyze all metabolites in an organism and find the relative relationship between metabolites and physiological and pathological changes. In recent years, several metabolites screened based on metabolomics have been proposed as potential biomarkers to assess the early development and prognosis of AKI and for the discovery of unknown potential therapeutic targets. Based on metabolomics, this paper reviews the risk prediction, early diagnosis, disease monitoring, prognosis assessment and the application of corresponding drugs for AKI, so as to provide reference for precision medicine.

**【Key words】** Metabolomics; Acute kidney injury; Biomarker; Treatment; Potential therapeutic target

**Fund program:** Gansu Provincial Science and Technology Planning Project (2023-10-23JRRA0965)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230418-00294

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是一项全球健康挑战, 每年约影响 13.3% 的人群。AKI 病理生理机制非常复杂, 主要由脓毒症、顺铂和缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 引起, 其临床表现主要分为 3 个时期, 分别为少尿期、多尿期和恢复期, 整个疾病发展过程中会发生低钾血症、肺水肿、电解质紊乱等致命并发症<sup>[1]</sup>。尽管近年来在治疗策略和护理方面取得了进展, 但 AKI 的病死率仍缓慢上升。

代谢组学是继基因组学和蛋白质组学之后的最新发展, 是系统生物学的重要组成部分, 即系统研究特定细胞过程留下的特定的化学“指纹”<sup>[2]</sup>。目前, 核磁共振波谱 (nuclear magnetic resonance, NMR) 和质谱法 (mass spectrometry, MS) 是用于表征代谢物的两种主要分析技术, 通常与色谱法结合使用, 以提高敏感度和准确度<sup>[3-4]</sup>。疾病代谢生物标志物可以为疾病的早期预测、诊断、发病机制、药物疗效和潜在治疗靶点等提供有力支持<sup>[5-7]</sup>。鉴于近年来 AKI 代谢组学研究的稳步发展, 现回顾代谢组学在 AKI 中应用的研究进展, 以提高疾病诊治与预防的效益。

### 1 代谢组学在 AKI 患者中的应用

**1.1 风险预测及早期诊断:** AKI 发病率高、病死率高, 目前

尚无有效的治疗方法。因此, 针对 AKI 的工作重点是早期预防和早期启动肾脏替代治疗, 以改善结局。近年来, 基于液相色谱-质谱 (liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)、气相色谱-质谱 (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS) 等的血清、尿液和肾组织的快速代谢分析表明, 代谢组学可能提供了一种新的 AKI 指数, 可用于 AKI 的风险预测和早期诊断<sup>[8]</sup>。代谢组学在不同 AKI 患者中的应用及其临床意义见表 1。

2022 年, Franiek 等<sup>[9]</sup>研究发现, 尿液代谢物在儿科人群中检测 AKI 风险的潜力早于目前的诊断标准, 但需要外部验证。Cheng 等<sup>[10]</sup>证实了亮氨酸、吡啶、N-乙酰缬氨酸、5-羟基-L-色氨酸、羟基己糖肉碱和犬尿酸预测及诊断 AKI 的准确性, 且这 6 种标志物水平与碘吡啶醇诱导的肾损伤程度呈正相关, 为损伤干预提供了治疗方向。2021 年, Cui 等<sup>[11]</sup>研究发现, 由 3 种血浆生物标志物 (葡萄糖酸、富马酸和假尿苷) 和 2 个临床参数 (术前肌酐和估算肾小球滤过率) 构成的随机森林模型实现了心脏手术相关 AKI 预测的高精度。Muhle-Goll 等<sup>[12]</sup>发现, 亮氨酸、缬氨酸、胆汁酸增加和柠檬酸盐减少对于儿科患者 AKI 具有很高的诊断准确性。

**表 1 代谢组学在 AKI 患者不同样本生物标志物分析中的应用及其临床意义**

样本	分析技术	代谢产物	临床意义
尿液 <sup>[9]</sup>	GC-MS、DI-MS	乙酰鸟氨酸、天冬氨酸精氨酸	早期诊断
尿液 <sup>[10]</sup>	UHPLC/Q-Orbitrap-MS	亮氨酸、吡嗪、N-乙酰缬氨酸、5-羟基-L-色氨酸、羟基己糖肉碱和犬尿酸	早期预测、严重程度评估
血浆 <sup>[11]</sup>	LC-MS/MS	葡萄糖酸、富马酸、假尿苷	早期预测
尿液 <sup>[12]</sup>	<sup>1</sup> H-NMR	亮氨酸、缬氨酸、胆汁酸、柠檬酸盐	早期诊断
尿液 <sup>[13]</sup>	UHPLC-Q-TOF/MS	L-组氨酸、辛酸、龙胆醛	早期诊断
血清 <sup>[14]</sup>	LC-MS/MS	丝氨酸、犬尿酸、甲基丙二酸	严重程度评估
血清 <sup>[15]</sup>	LC-MS/GC-MS	3-甲基戊二酰肉碱、1-甲基咪唑乙酸酯	早期预测
尿液 <sup>[16]</sup>	LC-MS/MS	尿反式-4-羟基-L-脯氨酸	并发症早期预警
血清 <sup>[17]</sup>	LC-MS	1-花生四烯酰溶血卵磷脂、1-二十碳四烯酰溶血卵磷脂	预测死亡
血液、尿液 <sup>[18]</sup>	LC-MS/GC-MS	半胱氨酸、色氨酸、谷氨酸	预测透析的开始

注：AKI 为急性肾损伤，GC-MS 为气相色谱-质谱，DI-MS 为直接电离质谱，UHPLC/Q-Orbitrap-MS 为超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱，LC-MS/MS 为液相色谱-串联质谱，<sup>1</sup>H-NMR 为核磁共振氢谱，UHPLC-Q-TOF/MS 为超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱

Wang 等<sup>[13]</sup>在儿科脓毒症人群中发现，与脓毒症相关性 AKI 有关的代谢途径包括脂质代谢，特别是涉及甘油磷脂代谢的过程，与单个代谢物相比，代谢物组合可成为更好的诊断标志物。Saito 等<sup>[19]</sup>分析了侵入性手术后重症患者的尿代谢组学谱，分别在 6 个时间点收集了尿液样本，并通过机器学习在每个时间点构建了线性统计模型，发现 24 h 时可实现最佳效能，具有更高的诊断效能。

**1.2 病情检测及预后评估：**在评估疾病进展方面，Piedrafita 等<sup>[20]</sup>研究发现，AKI 患者的尿色氨酸和犬尿素显著降低，可用于预测 AKI 严重程度。Davidson 等<sup>[14]</sup>在一项中度至重度 AKI 婴儿心脏手术后血清代谢组学研究中，嘌呤、蛋氨酸和烟酰胺代谢的显著变化与疾病严重程度相关。Bajaj 等<sup>[18]</sup>研究发现，支链氨基酸代谢物降低及半胱氨酸、色氨酸、谷氨酸水平升高可用于预测肝硬化住院患者 AKI 的发展和透析的开始。

在预测 AKI 预后方面，Sun 等<sup>[17]</sup>在两个时间点测量了需要肾脏替代治疗的 AKI 患者的血清氨基酸水平，结果显示，1-花生四烯酰溶血卵磷脂和 1-二十碳四烯酰溶血卵磷脂水平与患者永久性肾损伤的发生风险及病死率显著相关。Wang 等<sup>[16]</sup>研究发现，AKI 患者尿液中反式-4-羟基-L-脯氨酸水平增高可作为糖尿病神经病变进展的早期预警标志。

**2 代谢组学在 AKI 动物模型中的应用**

随着 AKI 研究的发展，越来越多的动物模型被发现和应用，包括脓毒症、顺铂、I/R、造影剂 (contrast medium, CM) 和中暑诱导的肾损伤模型。表 2 中总结了不同肾损伤模型的主要生物标志物，以期为了了解生物标志物在不同肾损伤模型中的变化规律提供参考。

**表 2 AKI 动物模型的主要代谢组学生物标志物**

AKI 模型	样本	代谢标志物
脓毒症 <sup>[21]</sup>	肾组织 尿液	乳酸、烟尿酸、缬氨酸、天冬氨酸、葡萄糖、苏氨酸、氨基己二酸、N-乙酰谷氨酰胺、N-乙酰天冬氨酸、异戊甘氨酸
I/R <sup>[22]</sup>	尿液	牛磺酸、二甲胺、三甲胺、肌酸、乳酸
顺铂 <sup>[23]</sup>	尿液	尿素、L-酪氨酸、L-异亮氨酸、L-色氨酸
顺铂 <sup>[24]</sup>	肾髓质	犬尿酸、吡嗪-1-乳酸、吡嗪-3-乙酰胺
CM <sup>[25]</sup>	血浆 肾脏 尿液	肉碱、胆碱、肌酐、肌酸、乳酸 柠檬酸盐、黄嘌呤、琥珀酸盐、次黄嘌呤、乙酸盐 苯丙氨酸、肌酐、肌酸、乙酰乙胺
脓毒症 <sup>[26]</sup>	肾皮质	L-酪氨酸、马尿酸、苯乙酰甘氨酸
热射病 <sup>[27]</sup>	血浆	二十二碳六烯酸、二十碳五烯酸、肾上腺酸
脓毒症 <sup>[28]</sup>	血浆	苹果酸、蛋氨酸亚砷、石油酸

注：AKI 为急性肾损伤，I/R 为缺血/再灌注，CM 为造影剂

脓毒症及顺铂是最常用的诱导 AKI 的方法。Jouret 等<sup>[22]</sup>基于代谢组学技术分析了脓毒症诱导的 AKI 模型与顺铂诱导的 AKI 模型体内代谢产物变化的差异，并进行了通路分析，结果显示，顺铂诱导的 AKI 模型涉及更多代谢途径，主要包括酪氨酸、苯丙氨酸和色氨酸生物合成，三羧酸循环，甘油磷脂代谢，苯丙氨酸代谢，牛磺酸和次牛磺酸代谢，d-谷氨酰胺和 d-谷氨酸代谢，以及烟酸和烟酰胺代谢等，这些途径涉及能量生成、氨基酸和脂质代谢。相比之下，脓毒症诱导的 AKI 模型涉及的代谢通路则较少；该研究者通过代谢组学研究表明，脓毒症小鼠肾损伤模型可影响支链氨基酸代谢 (异戊甘氨酸、氨基己二酸、N-乙酰谷氨酰胺、N-乙酰天冬氨酸增加)、脂肪酸氧化 (乳酸、烟尿酸增加，缬氨酸、天冬氨酸、葡萄糖、苏氨酸减少)，以及新生烟酰胺腺嘌呤二核苷酸生物合成相关的线粒体途径 (抗坏血酸增加，肌醇、苯乙酰甘氨酸降低)。此外，研究者还针对 I/R<sup>[22]</sup>、CM<sup>[25]</sup>及热射病<sup>[27]</sup>诱导的代谢标志物变化开展了大量研究。

为了进一步描述不同肾损伤动物模型的代谢途径，本课题组将每项研究的不同代谢物上传到 Metabo Analyst 5.0 数据库，经过二次汇总后发现，肾损伤模型中改变的主要代谢途径为苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成，苯丙氨酸、半胱氨酸和蛋氨酸代谢，磷脂代谢，嘌呤代谢，能量代谢，以及脂质代谢。

**3 代谢组学在 AKI 治疗中的应用**

除筛选生物标志物和挖掘潜在机制外，代谢组学还可用于分析 AKI 患者药物干预前后体内代谢物的变化，为药物疗效评价提供理论参考。研究表明，一些小分子类药物和中药具有多作用靶点、多通道、多环节的相对优势<sup>[28-29]</sup>。许多研究人员也已揭示了小分子药物和中药在治疗 AKI 方面的潜力，但具体的分子机制还未完全阐明。基于代谢技术和通路分析的方法有助于阐明药物作用机制，为个体化给药提供依据。

**3.1 中药：**中药是我国文化的宝贵资源，长期以来被广泛应用于临床疾病的治疗<sup>[30]</sup>。随着代谢组学技术日新月异的发展，中药治疗在 AKI 中的应用被广泛开展。表 3 汇总了中药单体、中药复方及中药提取物通过调节机体代谢途径治

疗 AKI 的研究, 以期中药治疗 AKI 的进一步研究提供理论依据。

经过代谢途径分析发现, 中药提取物黄芪甲苷 IV<sup>[31]</sup> 及 6-姜辣素、10-姜辣素<sup>[32]</sup> 的活性成分主要通过改善炎症反应、氧化应激和能量代谢来减轻 AKI 模型肾组织的损伤程度。复合中药建皮一神配方<sup>[33]</sup>、穿心莲内酯<sup>[34]</sup>、琼玉膏<sup>[35]</sup> 及单味中药油酸<sup>[36]</sup> 可通过影响氨基酸代谢、脂肪酸代谢、嘌呤代谢及能量代谢来抑制炎症与氧化应激, 从而显著缓解 AKI 症状。

此外, 中药方剂黄连解毒汤及其 4 种组分中药材可以通过显著改善氧化应激和能量代谢紊乱, 从而有效地抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的小鼠 AKI<sup>[42]</sup>。Zheng 等<sup>[37]</sup> 在分析黄连提取物对脓毒症相关性 AKI 的保护作用中发现, 有 25 种与病理过程和药物作用密切相关的差异代谢物参与了对损伤肾组织的保护机制。

**3.2 小分子药物:** 小分子药物在治疗 AKI 的研究中已逐步取得进展。Harley 等<sup>[43]</sup> 通过代谢组学研究发现, 糖尿病药物二甲双胍可以通过乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)磷酸化对 AKI 模型发挥保护作用。NSC228155(一种具有潜在抗癌和抗菌作用的新型化合物)纠正了肾脏中的能量代谢, 特别是柠檬酸盐周期相关途径、氧化应激和内质网应激, 从而缓解了顺铂诱导的 AKI<sup>[38]</sup>。致密阿莫姆可通过调节磷脂代谢途径对庆大霉素诱导的 AKI 发挥保护作用<sup>[44]</sup>。再灌注前 30 min 给予左旋肉碱预处理可通过改善能量代谢和减轻氧化应激来保护肾脏免受 I/R 损伤<sup>[45]</sup>。5-羟基-1-甲基海因可通过纠正三羧酸循环和能量代谢紊乱来防护百草枯中毒所致肾损伤<sup>[39]</sup>。

**3.3 其他:** Li 等<sup>[40]</sup> 在同种异体脂肪间充质干细胞来源的细胞外囊泡对妊娠相关 AKI 猫模型的治疗效果研究中发现, 通过半胱氨酸和蛋氨酸代谢、半乳糖代谢、维生素 B1 代谢、

氨基糖和核苷酸糖代谢, 以及赖氨酸降解等途径, 可显著改善代谢紊乱。

#### 4 代谢组学在 AKI 潜在治疗靶点中的应用

AKI 是一种涉及多学科、多病因的临床常见危重病, 对其病理生理学的新认识涉及代谢功能障碍。代谢组学研究能揭示适合治疗干预的特定代谢途径。AKI 的代谢组学潜在治疗靶点见表 4。

表 4 不同病因 AKI 的代谢组学潜在治疗靶点

AKI 病因	样本	代谢组学潜在治疗靶点
顺铂 <sup>[24]</sup>	肾髓质 / 皮质	色氨酸代谢
脓毒症 <sup>[26]</sup>	肾皮质	牛磺酸、泛酸、苯丙氨酸代谢途径
热射病 <sup>[27]</sup>	血浆	HMGB1/RAGE 途径、不饱和脂肪酸生物合成
脓毒症 <sup>[28]</sup>	血浆、尿液	胆碱代谢途径
脓毒症 <sup>[46]</sup>	血浆、肾组织	支链氨基酸和脂肪酸代谢、以线粒体功能为中心的 NAD 合成途径
新型冠状病毒 <sup>[47]</sup>	尿液	NAD 生物合成途径
黄蜂蜇伤 <sup>[48]</sup>	血浆	磷脂酶 1、磷脂酶 2 和乳腺肌素
顺铂 <sup>[49]</sup>	血浆	Sirtuin 3
临床 / 实验 <sup>[50]</sup>	血浆、尿液	犬尿氨酸途径

注: AKI 为急性肾损伤, HMGB1 为高迁移率族蛋白 B1, RAGE 为晚期糖基化终产物受体, NAD 为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸, Sirtuin 3 为一种线粒体中重要的去乙酰化修饰酶

代谢紊乱是脓毒症 AKI 病理生理学的重要贡献者, 开发激活支链氨基酸和脂肪酸代谢, 以及以线粒体功能为中心的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)合成途径, 可能会为脓毒症相关性 AKI 提供新的治疗机会<sup>[46]</sup>。Ping 等<sup>[28]</sup> 对脓毒症相关性 AKI 小鼠的肾皮质进行了代谢组学研究, 发现牛磺酸、泛酸和苯丙氨酸代谢紊乱与病情发展有关, 纠正这些途径有望预防和治疗脓毒症相关性 AKI。

犬尿氨酸途径是色氨酸降解的主要分解代谢途径, 在 NAD 生物合成中发挥着重要作用, 并成为减轻炎症期间免疫反应的反调节机制。由脓毒症<sup>[20]</sup>、顺铂<sup>[24]</sup> 及新型冠状病毒感染<sup>[47]</sup> 等不同病因导致 AKI 的研究均提示, 犬尿氨酸途径的进一步阐明有望为 AKI 的靶向治疗带来希望。

热射病相关性 AKI 是全身炎症反应综合征的肾脏表现, 不饱和脂肪酸的生物合成与高迁移率族蛋白 B1/ 晚期糖基化终产物受体(high mobility group box protein 1/ receptor for advanced glycosylation end product, HMGB1/RAGE)途径的相关性可能有助于寻找潜在治疗靶点<sup>[27]</sup>。Yuan 等<sup>[48]</sup> 在黄蜂蜇

表 3 代谢组学在药物治疗 AKI 中的应用

药物	分析技术	调节代谢途径分析
黄芪甲苷 IV <sup>[31]</sup>	HPLC-TOF/MS	血液: 不饱和脂肪酸、丙氨酸及天冬氨酸生物合成 尿液: 精氨酸、脯氨酸和组氨酸代谢 肾脏: 谷胱甘肽、丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢
6-姜辣素、10-姜辣素 <sup>[32]</sup>	<sup>1</sup> H-NMR	嘌呤代谢、甘氨酸代谢
建皮一神配方 <sup>[33]</sup>	UHPLC-Q-TOF/MS	维生素 B6 代谢、丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢
穿心莲内酯 <sup>[34]</sup>	UHPLC-Q-TOF/MS	氨基酸代谢、维生素代谢、核苷酸代谢、胆汁酸代谢
琼玉膏 <sup>[35]</sup>	UHPLC-Q-TOF/MS	亚油酸代谢、鞘脂代谢、嘌呤代谢、色氨酸代谢
油酸 <sup>[36]</sup>	UHPLC-Q-TOF/MS	嘌呤代谢、牛磺酸和次牛磺酸代谢、鞘脂代谢
黄连 <sup>[37]</sup>	UHPLC-Q-TOF/MS	甘油磷脂代谢、亚油酸代谢、嘌呤代谢
NSC228155 <sup>[38]</sup>	LC-MS	色氨酸代谢、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢
5-羟基-1-甲基海因 <sup>[39]</sup>	GC-TOF-MS	三羧酸循环、糖代谢
ADMSCEVs <sup>[40]</sup>	UHPLC-MS/MS	半胱氨酸和维生素 B1 代谢、半乳糖代谢、蛋氨酸代谢
D-4F <sup>[41]</sup>	NMR	糖酵解、羧酸循环和胆碱代谢

注: AKI 为急性肾损伤, NSC228155 为一种具有潜在抗癌和抗菌作用的新型化合物, ADMSCEVs 为同种异体脂肪间充质干细胞来源的细胞外囊泡, D-4F 为载脂蛋白 A-1 模拟肽, HPLC-TOF/MS 为高效液相色谱-飞行时间质谱, <sup>1</sup>H-NMR 为核磁共振氢谱, UHPLC-Q-TOF/MS 为超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱, LC-MS 为液相色谱-质谱, GC-TOF-MS 为气相色谱-飞行时间质谱, UHPLC-MS/MS 为超高效液相色谱-串联质谱, NMR 为核磁共振波谱

伤致 AKI 的病理生理机制研究中发现,磷脂酶抑制剂可能通过介导膜甘油磷脂的破坏,改善黄蜂毒液诱导的横纹肌溶解和溶血途径,从而减轻肾损伤。Sirtuin 3 是一种线粒体中重要的去乙酰化修饰酶,可以通过激活腺嘌呤核糖核苷酸(adenosine monophosphate, AMP)活化蛋白激酶来调节肾小管组织,从而预防肾损伤<sup>[49]</sup>。

## 5 结论及展望

AKI 是一种病因复杂、发展迅速的疾病。目前迫切需要寻找与疾病进展相关的标志物,以明确其发病机制。总结脓毒症、顺铂、I/R 等诱导的 AKI 模型肾组织、血浆/血清及尿液中代谢产物的变化,发现差异代谢物,可能为 AKI 的诊断、进展和预后评估提供敏感的标志物。但 AKI 诊断的局限性在于生物标志物水平缺乏统一的标准,未来还需要对高度特异性的代谢标志物进行深入研究。差异代谢物涉及苯丙氨酸代谢、半胱氨酸和甲硫氨酸代谢、胆碱代谢、磷脂代谢、嘌呤代谢、能量代谢及脂质代谢,是 AKI 过程中受影响的主要代谢途径,它们介导的特异性代谢-炎症模式可能是揭示 AKI 发病机制的一个潜在方向。目前关于 AKI 潜在治疗靶点的研究较少,犬尿氨酸途径、胆碱代谢途径和苯丙氨酸代谢途径等在 AKI 中的作用还有待进一步探索。目前尚未明确 AKI 不同病因、不同治疗引起的代谢物变化之间的相关性,后续应开展此类研究以进一步解释 AKI 的异质性,以及不同药物干预在 AKI 中的代谢机制。随着代谢组学技术和评价标准的不断完善,其在 AKI 诊断和机制研究中的应用将得到进一步突破。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Gaut JP, Liapis H. Acute kidney injury pathology and pathophysiology: a retrospective review [J]. *Clin Kidney J*, 2020, 14 (2): 526–536. DOI: 10.1093/ckj/sfaa142.
- [2] 杨杰, 万斌, 姚维一, 等. 基于 UPLC-MS 非靶向代谢组技术研究当归头与尾功效差异的生物学途径 [J]. *华西药学杂志*, 2019, 34 (6): 617–622. DOI: 10.13375/j.cnki.wjps.2019.06.015.
- [3] Antcliffe D, Gordon AC. Metabonomics and intensive care [J]. *Crit Care*, 2016, 20: 68. DOI: 10.1186/s13054-016-1222-8.
- [4] Alseekh S, Aharoni A, Brotman Y, et al. Mass spectrometry-based metabolomics: a guide for annotation, quantification and best reporting practices [J]. *Nat Methods*, 2021, 18 (7): 747–756. DOI: 10.1038/s41592-021-01197-1.
- [5] 陈浩全, 吴小珍, 雷仲平, 等. 生物标志物在早期痛风肾病中的研究进展 [J]. *实用检验医师杂志*, 2019, 11 (3): 186–187. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.03.019.
- [6] 葛鹏, 张金权, 张桂信, 等. 代谢组学在急性肺损伤中应用的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (10): 1266–1271. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210716-01056.
- [7] 刘树业. 质谱技术在肝细胞肝癌诊断中的应用价值 [J]. *实用检验医师杂志*, 2016, 8 (2): 65–66. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.02.001.
- [8] 陶志华. 重视急性肾损伤标志物临床规范化应用和评价 [J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45 (7): 661–664. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220525-00311.
- [9] Franiek A, Sharma A, Cockovski V, et al. Urinary metabolomics to develop predictors for pediatric acute kidney injury [J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37 (9): 2079–2090. DOI: 10.1007/s00467-021-05380-6.
- [10] Cheng LY, Wang LM, Chen BY, et al. A multiple-metabolites model to predict preliminary renal injury induced by iodixanol based on UHPLC/Q-Orbitrap-MS and <sup>1</sup>H-NMR [J]. *Metabolomics*, 2022, 18 (11): 85. DOI: 10.1007/s11306-022-01942-3.
- [11] Cui H, Shu SR, Li Y, et al. Plasma metabolites-based prediction in cardiac surgery-associated acute kidney injury [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10 (22): e021825. DOI: 10.1161/JAHA.121.021825.
- [12] Muhle-Göll C, Eisenmann P, Luy B, et al. Urinary NMR profiling in pediatric acute kidney injury: a pilot study [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (4): 1187. DOI: 10.3390/ijms21041187.
- [13] Wang S, Xiao CX, Liu CJ, et al. Identification of biomarkers of sepsis-associated acute kidney injury in pediatric patients based on UPLC-QTOF/MS [J]. *Inflammation*, 2020, 43 (2): 629–640. DOI: 10.1007/s10753-019-01144-5.
- [14] Davidson JA, Frank BS, Urban TT, et al. Serum metabolic profile of postoperative acute kidney injury following infant cardiac surgery with cardiopulmonary bypass [J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36 (10): 3259–3269. DOI: 10.1007/s00467-021-05095-8.
- [15] Wan XX, Li XH, Wang Q, et al. Metabolic profiling of amino acids in paraquat-induced acute kidney injury [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23 (4): 474–483. DOI: 10.1007/s10157-019-01702-z.
- [16] Wang JY, Yan WZ, Zhou X, et al. Metabolomics window into the role of acute kidney injury after coronary artery bypass grafting in diabetic nephropathy progression [J]. *PeerJ*, 2020, 8: e9111. DOI: 10.7717/peerj.9111.
- [17] Sun JC, Cao ZJ, Schnackenberg L, et al. Serum metabolite profiles predict outcomes in critically ill patients receiving renal replacement therapy [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1187: 123024. DOI: 10.1016/j.jchromb.2021.123024.
- [18] Bajaj JS, Garcia-Tsao G, Reddy KR, et al. Admission urinary and serum metabolites predict renal outcomes in hospitalized patients with cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2021, 74 (5): 2699–2713. DOI: 10.1002/hep.31907.
- [19] Saito R, Hirayama A, Akiba A, et al. Urinary metabolome analyses of patients with acute kidney injury using capillary electrophoresis-mass spectrometry [J]. *Metabolites*, 2021, 11 (10): 671. DOI: 10.3390/metabo11100671.
- [20] Piedrafitia A, Balayssac S, Mayeur N, et al. The tryptophan pathway and nicotinamide supplementation in ischaemic acute kidney injury [J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14 (12): 2490–2496. DOI: 10.1093/ckj/sfab050.
- [21] Izquierdo-Garcia JL, Nin N, Cardinal-Fernandez P, et al. Identification of novel metabolomic biomarkers in an experimental model of septic acute kidney injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316 (1): F54–F62. DOI: 10.1152/ajprenal.00315.2018.
- [22] Jouret F, Leenders J, Poma L, et al. Nuclear magnetic resonance metabolomic profiling of mouse kidney, urine and serum following renal ischemia/reperfusion injury [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (9): e0163021. DOI: 10.1371/journal.pone.0163021.
- [23] Qu XY, Gao H, Sun JM, et al. Identification of key metabolites during cisplatin-induced acute kidney injury using an HPLC-TOF/MS-based non-targeted urine and kidney metabolomics approach in rats [J]. *Toxicology*, 2020, 431: 152366. DOI: 10.1016/j.tox.2020.152366.
- [24] Tan B, Chen J, Qin SY, et al. Tryptophan pathway-targeted metabolomics study on the mechanism and intervention of cisplatin-induced acute kidney injury in rats [J]. *Chem Res Toxicol*, 2021, 34 (7): 1759–1768. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.1c00110.
- [25] Wang LM, Huang S, Zhu TT, et al. Metabolomic study on iohexol-induced nephrotoxicity in rats based on NMR and LC-MS analyses [J]. *Chem Res Toxicol*, 2022, 35 (2): 244–253. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.1c00299.
- [26] Ping F, Guo Y, Cao YM, et al. Metabolomics analysis of the renal cortex in rats with acute kidney injury induced by sepsis [J]. *Front Mol Biosci*, 2019, 6: 152. DOI: 10.3389/fmolb.2019.00152.
- [27] 吴蔚桦, 蔡亮, 丁文飞, 等. 高迁移率族蛋白 1 在小鼠热射病相关急性肾损伤发病机制中的意义 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35 (6): 441–449. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.06.007.
- [28] Ping F, Li YC, Cao YM, et al. Metabolomics analysis of the development of sepsis and potential biomarkers of sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6628847. DOI: 10.1155/2021/6628847.
- [29] 张蕾, 张玉慧, 李小茜, 等. 代谢组学在慢性心力衰竭中医证候研究中的应用及展望 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27 (2): 250–252. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.034.
- [30] 国家中医药管理局 COPD 肺气虚证重点研究室, 安徽省中医药学会中医肺病专业委员会. 基于肺气虚分度理论的慢性阻塞性

- 肺疾病中医证候演变及其兼夹证专家共识[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (2): 113-114. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.001.
- [31] Song YQ, Hu TT, Gao H, et al. Altered metabolic profiles and biomarkers associated with astragaloside IV-mediated protection against cisplatin-induced acute kidney injury in rats: an HPLC-TOF/MS-based untargeted metabolomics study [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 183: 114299. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114299.
- [32] Rodrigues FAP, Santos ADDC, de Medeiros PHQS, et al. Gingerol suppresses sepsis-induced acute kidney injury by modulating methylsulfonylmethane and dimethylamine production [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 12154. DOI: 10.1038/s41598-018-30522-6.
- [33] Li YY, Liu XH, Liu SQ, et al. Untargeted metabolomics reveals the protective effect of a traditional Chinese herbal decoction on cisplatin-induced acute kidney injury [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 8524132. DOI: 10.1155/2020/8524132.
- [34] 邵国建, 王雷, 郑约楠, 等. 穿心莲内酯延缓急性胰腺炎相关肾损伤的代谢组学研究 [J]. *中华胰腺病杂志*, 2020, 20 (3): 211-217. DOI: 10.3760/cma.j.cn115667-20200309-00032.
- [35] Zou YT, Zhou J, Zhu JH, et al. Gut microbiota mediates the protective effects of traditional Chinese medicine formula Qiong-Yu-Gao against cisplatin-induced acute kidney injury [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10 (3): e0075922. DOI: 10.1128/spectrum.00759-22.
- [36] Zhang BB, Zeng MN, Wang YY, et al. Oleic acid alleviates LPS-induced acute kidney injury by restraining inflammation and oxidative stress via the Ras/MAPKs/PPAR- $\gamma$  signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 94: 153818. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153818.
- [37] Zheng YN, Shi X, Hou JB, et al. Integrating metabolomics and network pharmacology to explore *Rhizoma Coptidis* extracts against sepsis-associated acute kidney injury [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1164: 122525. DOI: 10.1016/j.jchromb.2021.122525.
- [38] Li YW, Jiang YT, Zhou W, et al. Maintaining homeostasis of mitochondria and endoplasmic reticulum with NSC228155 alleviates cisplatin-induced acute kidney injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 181: 270-287. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.003.
- [39] 高利娜, 袁慧雅, 曹志鹏, 等. 5-羟甲基海因对百草枯中毒小鼠肾损伤的防护作用研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (12): 1184-1189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.016.
- [40] Li WH, Wang W, He X, et al. Rapid recovery of male cats with postrenal acute kidney injury by treating with allogeneic adipose mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13 (1): 379. DOI: 10.1186/s13287-022-03039-z.
- [41] Jiang T, Du Q, Huang CH, et al. NMR-based metabolomic analysis on the protective effects of apolipoprotein A-I mimetic peptide against contrast media-induced endothelial dysfunction [J]. *Molecules*, 2021, 26 (17): 5123. DOI: 10.3390/molecules26175123.
- [42] Li P, Liao ST, Wang JS, et al. Protection by Huang-Lian-Jie-Du decoction and its constituent herbs of lipopolysaccharide-induced acute kidney injury [J]. *FEBS Open Bio*, 2017, 7 (2): 221-236. DOI: 10.1002/2211-5463.12178.
- [43] 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 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113377. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113377.
- [44] Wang XY, Chen HM, 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]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1040: 81-88. DOI: 10.1016/j.jchromb.2016.12.002.
- [45] Liu Y, Yan SK, Ji CC, et al. Metabolic changes and protective effect of (L)-carnitine in rat kidney ischemia/reperfusion injury [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2012, 35 (5): 373-381. DOI: 10.1159/000336171.
- [46] Standage SW, Xu SY, Brown L, et al. NMR-based serum and urine metabolomic profile reveals suppression of mitochondrial pathways in experimental sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 320 (5): F984-F1000. DOI: 10.1152/ajprenal.00582.2020.
- [47] Raines NH, Cheung MD, Wilson LS, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide biosynthetic impairment and urinary metabolomic alterations observed in hospitalized adults with COVID-19-related acute kidney injury [J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6 (12): 3002-3013. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.09.001.
- [48] Yuan H, Gao Z, Chen G, et al. An integrative proteomics metabolomics based strategy reveals the mechanisms involved in wasp sting induced acute kidney injury [J]. *Toxicol*, 2022, 205: 1-10. DOI: 10.1016/j.toxicol.2021.11.005.
- [49] Li M, Li CM, Ye ZC, et al. Sirt3 modulates fatty acid oxidation and attenuates cisplatin-induced AKI in mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (9): 5109-5121. DOI: 10.1111/jcmm.15148.
- [50] Wee HN, Liu JJ, Ching JH, et al. The kynurenine pathway in acute kidney injury and chronic kidney disease [J]. *Am J Nephrol*, 2021, 52 (10-11): 771-787. DOI: 10.1159/000519811.

(收稿日期: 2023-04-18)

(责任编辑: 孙茜)

## • 学术活动预告 •

### 中国医药教育协会真菌病专业委员会第四届学术会议暨第十二届全国深部真菌感染学术会议征文通知

中国医药教育协会真菌病专业委员会第四届学术会议暨第十二届全国深部真菌感染学术会议将于 2024 年 3 月 29 日至 31 日在长沙市召开。大会由专委会主任委员黄晓军教授担任大会主席, 李若瑜教授担任执行主席。大会以“聚焦临床 瞄准实战”为主题, 届时将有来自血液、呼吸、感染、重症、器官移植、皮肤、药学等真菌相关专业的研究学者带来不同科室真菌感染的最新研究成果和临床病例, 相互交流, 共同推动我国真菌感染临床诊治水平的发展。

#### 1 征文要求

1.1 内容: ① 真菌感染的病原学、流行病学、组织病理学、发病机制等研究; ② 真菌感染的诊断学, 包括实验室诊断和影像学诊断; ③ 真菌感染的临床诊治研究; ④ 抗真菌药物研究; ⑤ 医学真菌学的基因研究; ⑥ 医学真菌学相关科室的典型病例。

1.2 格式: 请提供论文摘要, 应包括研究目的、方法、结果、结论, 摘要字数 400~800 字。

1.3 投稿方式: 请登录 <http://mms2024.medecircle.cn> 在线提交, 提交时请注明第一通讯作者的姓名及电话。

1.4 截稿日期: 2024 年 2 月 8 日。

#### 2 联系方式

2.1 项目责任(联系)人: 真菌病专业委员会秘书处张丽莹, 电话: 13521680836, Email: mmscmea@163.com。

2.2 会务联系人: 邵澍, 电话: 18810709606 (微信同号)。

(中国医药教育协会)