

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.01.030

儿童慢性肾脏疾病早期诊断的生物标志物研究进展*

王 莉¹, 曹 蕾¹, 王亚丹¹综述, 张 伟^{2,3△}审校

1. 甘肃省妇幼保健院/甘肃省中心医院小儿神经内科, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省妇幼保健院/甘肃省中心医院小儿心脏肾病风湿免疫科, 甘肃兰州 730000; 3. 兰州大学第二医院肾内科, 甘肃兰州 730000

摘 要: 血清肌酐和蛋白尿作为慢性肾脏疾病(CKD)进展的生物标志物,其地位已毋庸置疑,但其不能涵盖一些其他类型的病变。最近的研究发现了反映 CKD 不同方面的生物标志物,这些标志物可以提供 CKD 进展风险和相关的不良预后的信息。该综述重点介绍了儿童 CKD 早期诊断的一些生物标志物,包括血浆肾损伤分子-1、成骨细胞生长因子 23、肿瘤坏死因子受体-1、肿瘤坏死因子受体-2、可溶性尿激酶原激活剂受体和 人软骨糖蛋白,以及尿液表皮生长因子、 α -1 微球蛋白、肾损伤分子-1 和人软骨糖蛋白。研究发现,即使在调整了血清肌酐或估计的肾小球滤过率和蛋白尿后,这些血浆和尿液生物标志物在 CKD 患儿中的水平仍较高,也与 CKD 进展独立相关。这些新的生物标志物代表了肾小管损伤、肾小管功能障碍、炎症和肾小管健康的不同生物途径,可以作为液体活检来更好地描述儿童 CKD 的疾病特征。新型的血液和尿液生物标志物提高了临床医师对 CKD 进展的预后评估能力,并可能提高对 CKD 病理生理学的认识。但对于与 CKD 结局相关的临床前生物标志物,其在研究队列和设计之间存在相当大的异质性,限制了不同研究之间预后表现的比较。需要更大规模的临床研究来确定这些生物标志物如何在临床中使用,以改善 CKD 的临床管理。

关键词:慢性肾脏病; 肾损伤; 肾损伤分子-1; 可溶性尿激酶原激活剂受体; 儿童**中图分类号:**R725**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2024)01-0131-05

Study advances in biomarkers of early diagnosis in chronic kidney disease in children*

WANG Li¹, CAO Lei¹, WANG Yadan¹, ZHANG Wei^{2,3△}

1. Department of Pediatric Neurology, Gansu Provincial Maternity and Child Healthcare Hospital / Gansu Provincial Central Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Department of Pediatric Heart Disease, Rheumatology and Immunology, Gansu Provincial Maternity and Child Healthcare Hospital / Gansu Provincial Central Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China; 3. Department of Nephrology, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: The status of serum creatinine and proteinuria as the biomarkers for the progression of chronic kidney disease (CKD) is unquestioned, but it does not cover some other types of lesions. The latest studies have found the biomarkers reflecting different aspects of CKD that can provide the information in the risk of CKD progression and related poor prognosis. This review highlights some biomarkers for early diagnosis of CKD in children, including plasma kidney injury molecule-1 (KIM-1), fibroblast growth factor (FGF-23), tumor necrosis factor receptor-1 (TNFR-1), tumor necrosis factor receptor-2 (TNFR-2), soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR), human cartilage glycoprotein (YKL-40) as well as urine epidermal growth factor (EGF), α -1 microglobulin, KIM-1, and YKL-40. Studies have discovered that the levels of these plasma and urine biomarkers are higher in children with CKD even after adjusting for serum creatinine or estimated glomerular filtration rate and proteinuria, which are independently correlated with the CKD progress. These novel biomarkers represent the different biologic pathways of renal tubular injury, renal tubular dysfunction, inflammation and renal tubular health and can be used as the liquid biopsy to better describe the disease characteristics of CKD in children. Novel blood and urine biomarkers improve the clinicians' ability to assess the prognosis for CKD progression and may improve understanding of the pathophysiology of CKD. However, for the preclinical biomarkers associated with CKD outcomes, there is considerable heterogeneity between study cohorts and designs, limiting the comparison of prognostic performance between different studies. Larger clinical studies are needed to determine how these biomarkers could be used in the clinic to improve the clinical management of CKD.

* 基金项目:甘肃省科技计划项目(自然科学基金项目)(21JR11RA169)。

△ 通信作者, E-mail: 756751417@qq.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20231205.0954.002.html>(2023-12-06)

Key words: chronic kidney disease; kidney injury; kidney injury molecule-1; soluble urokinase-type plasminogen activator receptor; children

儿童慢性肾脏病 (CKD) 的病因和进展与成人有很大的不同。众所周知,肾脏和尿路的先天性异常 (CAKUT) 是导致儿童 CKD 的主要原因,占儿童 CKD 人群的 60%。每 1 000 个活产婴儿中有 3~6 个存在 CAKUT,从而增加了 CKD 的风险^[1]。CAKUT 包括各种解剖学和组织学上的畸形,而出现梗阻性病变和功能性的异常。CAKUT 进展为 CKD 的过程始于胎儿期,包括一系列病理变化,如肾流出异常(盆腔输尿管连接处梗阻、后尿道瓣膜和膀胱输尿管反流)和肾脏缺失、发育不良、发育不全,肾脏体积减小和肾小球数量减少,肾小管间质变化和集合管上皮重塑。这些病理改变的严重程度和持续时间导致 CKD 进展情况的差异^[2]。早期识别 CKD 进展的高风险人群,可以发现潜在的治疗目标,以改善肾脏疾病患儿的预后。在严格控制血压和抑制血管紧张素转化酶 (ACE) 对儿童 CKD 进展影响的 ESCAPE 试验(评估血压控制对 CKD 进展影响的随机临床试验)中的 385 例儿童中,尿蛋白水平较高者 CKD 进展的风险增加^[3]。虽然蛋白尿和估计的肾小球滤过率 (eGFR) 在 CKD 管理和预测结果方面发挥着重要作用,但它们在检测早期损伤和早期干预以减缓 CKD 进展方面能力有限。随着对于 CKD 研究的不断深入,越来越多的评价肾脏损伤的方法和生物标志物被提出。最近的研究发现,即使在调整了血清肌酐或 eGFR 和蛋白尿后,血浆和尿液生物标志物在 CKD 患儿中的水平仍较高,也与 CKD 进展独立相关^[4-6]。这些新的生物标志物代表了肾小管损伤、肾小管功能障碍、炎症和肾小管损伤后健康修复的不同生物途径,可以作为液体活检来更好地描述儿童 CKD 的特征。本文就最新的肾脏损伤标志物进行综述,以期提高临床医师对 CKD 病理生理学的理解,进一步加强 CKD 患儿的临床管理。

1 目前临床实践中的生物标志物

目前,临床实践中根据改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 指南建议,使用 eGFR 和蛋白尿作为评估 CKD 进展风险的实验室生物标志物,此外还有临床变量,如患者人口统计学资料和合并症^[7]。eGFR 是评估 CKD 进展的晚期标志物,直到发生较大的损伤, eGFR 才会下降^[8-9]。eGFR 通过测量血清肌酐来评估,存在一些局限。在 CKD 患儿中,肾脏经历了肥大和高滤过阶段^[10],这些代偿性变化可以维持肾小球滤过率 (GFR),因此,血清肌酐测量有时会忽略正在发生的损害。

蛋白尿是最早应用的也是最经典的肾脏损伤评价指标。近年来,有学者对儿童慢性肾脏疾病 (CKiD) 队列中的蛋白尿发生情况进行了研究。FATHALLAH-SHAYKH 等^[11]进行了一项横断面研究,考察了 419 例儿童的 GFR 基线特征与蛋白尿

的关系。基线 GFR (使用碘海醇血浆清除率评估) 和蛋白尿之间存在线性关系, GFR 每下降 10%, 尿蛋白与肌酐比率就会增加 14%。具体而言,在该研究队列中,尿蛋白与肌酐比率 > 2.0 mg/mg 的人群与尿蛋白与肌酐比率 < 0.5 mg/mg 的人群相比, CKD 进展 (GFR 下降 50% 或进展为终末期肾病) 的时间分别缩短 94% 和 79% ($P < 0.001$)。此外,有研究发现,基线尿蛋白与肌酐比率每增加 1 倍, eGFR 下降 4.1 mL/(min · 1.73 m²), 95% CI 为 2.5~5.7^[12]。蛋白尿作为评估 CKD 进展的标志物也存在一定局限。其在肾脏发生肾小管细胞损伤、炎症、肾小管间质纤维化、肾小球高滤过和肾小球通透性增加后才会恶化^[9]。

2 新型生物标志物

血清肌酐、eGFR、蛋白尿是评价肾脏功能与损伤最常用的指标,但其存在一定的局限。蛋白尿的发生往往提示肾脏损伤已经存在,且不能涵盖一些其他类型的病变,如肾小管间质疾病或高血压肾损害等。尽管已经考虑到 CKD 进展的已知风险因素,如蛋白尿和血清肌酐水平等,这些指标评估 CKD 患儿的临床风险仍有很大差异。因此,需要敏感和特异的生物标志物,以便从生物学角度更好地了解 CKD 发生和进展过程中的风险。新的 CKD 生物标志物可以帮助识别血清肌酐及尿蛋白正常但正在发生肾小管损伤、肾小管功能障碍、炎症的患者,并更准确地评估肾小管的健康状况。

2.1 肾小管损伤和炎症的生物标志物

2.1.1 肾损伤分子-1 (KIM-1) KIM-1 是一种跨膜糖蛋白,在近端肾小管细胞的顶端膜上表达,介导对凋亡细胞和氧化脂质的吸收^[13], KIM-1 在近端肾小管发生任何形式的损伤时都会表达^[14]。近端肾小管损伤是导致 CKD 进展的一个重要因素。肾小管损伤后, KIM-1 脱落进入间质,然后进入血液循环,此时上皮细胞的通透性增加,肾小管细胞的极性消失^[15]。因此, KIM-1 已被作为评估急性肾损伤 (AKI) 的生物标志物,最近又被认为是评估糖尿病肾病和多囊肾病中 CKD 进展的标志物^[11,16]。

SANDOKJI 等^[17]对 651 例 CKD 患儿进行了一项前瞻性、多中心的队列研究,与血浆 KIM-1 水平在最低四分位数的患儿相比,血浆 KIM-1 水平在最高四分位数的患儿 CKD 进展的风险显著增加,风险比 (HR) 为 4.29 (95% CI 2.49~7.38)。当按肾小球与非肾小球的 CKD 病因进行分层分析时,结果没有显著差异。较高的血浆 KIM-1 水平与儿童 CKD 的进展独立相关^[3]。同样,在一项 CKiD 的队列研究中,当比较尿 KIM-1 的最高与最低四分位数时,发现其与 CKD 进展的风险独立相关 (HR 为 3.03, 95% CI: 1.92~4.76)。尿液 KIM-1 似乎也有协同作用,可以识别 CKD 进展风险最高的儿童。这项研究还观察

到,将尿液 KIM-1 添加到基线临床模型中,改善了 CKD 进展的所有 3 个临床风险预测指标:曲线下面积、综合鉴别改进 (IDI) 和连续净重分类改进 (NRI)^[17]。因此,KIM-1 很可能作为评估 CKD 患儿疾病进展的标志物发挥重要作用,以检测早期肾小管损伤。

2.1.2 可溶性尿激酶原激活剂受体(suPAR)
尿激酶原激活剂受体(uPAR)是一种膜蛋白,在荚膜细胞、内皮细胞和未成熟的骨髓细胞中表达。激活后,uPAR 被分解,以可溶性形式的 suPAR 释放到血液循环中。最初,suPAR 被发现是一种循环因子,通过激活荚膜细胞 $\beta 3$ 整合素导致肾小球足细胞脱落和蛋白尿,其涉及局灶性肾小球硬化症的发病机制^[15]。随后的研究证明了 suPAR 在成人肾脏疾病中的作用,包括 AKI、CKD 的发生和 CKD 的进展^[18]。

suPAR 与不同疾病状态下的炎症密切相关^[19],多项研究表明,suPAR 可作为一个新兴的 CKD 生物标志物:SCHAEFER 等^[20]对来自两个描述良好的欧洲 CKiD 队列(ESCAPE 试验和 4C 研究)的 898 例患儿进行了研究分析,发现血清 suPAR 水平与 CKD 进展的风险增加有关,特别是疾病较轻的患儿,在轻至中度 CKD [$GFR > 40 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 的患儿中,对数转换的血清 suPAR 水平与较高的 CKD 进展风险有关(HR 为 5.12; 95% CI : 1.56 ~ 16.7; $P = 0.007$)。在 CKiD 队列中,使用两种不同的检测方法对儿童的血浆 suPAR 水平进行了测量。WEIDEMANN 等^[21]使用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 suPAR 水平,并在充分调整 eGFR 和临床变量(如人口统计学资料和蛋白尿)的对数正态回归模型中观察到,血浆 suPAR 水平在最高四分位数的参与者比 suPAR 水平在最低四分位数的参与者的 CKD 进展快 33% (相对时间 0.67, 95% CI : 0.50 ~ 0.90)。GREENBERG 等^[4]使用 Meso Scale Discovery 平台的电化学发光多重检测法来测量 CKiD 队列的血浆 suPAR。在未经调整的分析结果中,他们观察到血浆 suPAR 水平在最高四分位数的儿童与最低四分位数的儿童相比,CKD 进展的风险明显升高(HR 为 3.92; 95% CI : 2.53 ~ 6.09)^[3]。

2.1.3 肿瘤坏死因子受体 1 型(TNFR1)和 2 型(TNFR2)
肿瘤坏死因子(TNF)- α 是一种强有力的促炎症细胞因子。TNFR1 和 TNFR2 是细胞受体,介导 TNF- α 的细胞内作用^[4]。在肾脏中,TNFR1 主要存在于肾小球和管周内皮细胞中,并作为局部炎症的一个整体媒介。而 TNFR2 可以在肾脏中被转录诱导^[22-23]。此外,TNFR2 在淋巴细胞中表达,参与细胞再生和免疫增殖。TNFR2 的激活促进巨噬细胞向间质浸润,增加间质纤维化风险^[23]。

在巴西的一项横断面研究中,对 34 例 CKD 患儿和 34 例匹配的健康对照者的血浆肿瘤坏死因子受体(TNFRs)进行了研究^[24]。与健康对照者相比,CKD 患儿的 TNFR1 和 TNFR2 水平更高,TNFR1 和 TN-

FR2 水平与 eGFR 呈显著的负相关($r = -0.853$, -0.729 , $P < 0.01$)。GREENBERG 等^[4]在一项对 651 例 CKD 患儿的研究中发现,血浆 TNFR1 和 TNFR2 水平与 CKD 进展相关。在调整模型中(包括临床变量、高血压、蛋白尿和 GFR),基线 TNFR1 和 TNFR2 处于最高四分位数的患儿与最低的四分位数的患儿相比,其 CKD 进展的 HR 分别为 4.14 (95% CI : 2.11 ~ 8.11) 和 2.55 (95% CI : 1.45 ~ 4.51)。在连续模型中,TNFR1 和 TNFR2 的 2 倍数与 CKD 进展的 HR 分别为 1.94 (95% CI : 1.56 ~ 2.40) 和 1.85 (95% CI : 1.37 ~ 2.51)。虽然调整后的模型中点估计值表明,与非肾小球病因的患儿相比,肾小球病因的 CKD 患儿 TNFRs 水平与 CKD 进展之间有更强的关联,但这两者之间缺乏有力的评估证据。此外,研究显示血浆 TNFR1 和 TNFR2 水平与 eGFR 呈显著的负相关,相关系数分别为 -0.740 、 -0.615 ($P < 0.001$)。TNFRs 和 eGFR 之间显著的负相关性提示了循环生物标志物的一个局限性:循环生物标志物的值可能受到肾功能的影响。血浆 TNFR1 水平升高是由于 TNF 途径的激活还是由于肾脏功能受损引起的尚不清楚。因此,如果在临床上应用,血浆 TNFR1 水平可能需要根据个人的 eGFR 进行校正。尽管存在这些局限性,但 TNFRs 与 GFR 下降可能存在着一个共同的生物途径,直接加快了 GFR 的下降速度,并可能成为评估 CKD 进展的重要生物标志物。

2.1.4 人软骨糖蛋白(YKL-40)
YKL-40 的主要来源是成熟的巨噬细胞。缺血再灌注损伤后,YKL-40 在肾脏巨噬细胞中表达水平上调,可能在肾小管上皮的修复中发挥作用^[24]。血清中的 YKL-40 与多种炎症性疾病的疾病活动直接相关^[25-26]。在 CKiD 队列的研究中测量了血浆 YKL-40 水平,发现血浆 YKL-40 水平的增加与 CKD 进展的风险增加有关(最高四分位数与最低四分位数未经调整的 HR 为 3.97, 95% CI : 2.57 ~ 6.11),但是在调整蛋白尿后,血浆 YKL-40 水平与 CKD 进展的关联减弱(最高四分位数与最低四分位数的 HR 为 1.33, 95% CI : 0.83 ~ 2.41)。尿液 YKL-40 的研究结果与血浆 YKL-40 相似^[7]。YKL-40 可能在儿童 CKD 的进展中发挥作用,但仍需要大规模的临床研究做出进一步的阐述与确证。

2.2 矿物和骨骼代谢相关的生物标志物
成骨细胞生长因子 23(FGF-23)是一种骨源性激素,由骨细胞和骨成纤维细胞分泌,相对分子质量为 32×10^3 。FGF-23 是一种功能强大的调磷素,调节机体内血磷与维生素 D 的代谢平衡^[27],被认为是 CKD 引起的矿物和骨骼疾病的最早检测标志物^[28]。SANDOKJI 等^[17]在对 CKD 患儿人口统计学资料、CKD 特异性因素(如 GFR、蛋白尿和高血压)和矿物质代谢物(如磷 Z 值和维生素 D 水平)进行调整的模型中,发现 FGF23 水平仍与 CKD 进展独立相关,FGF23 最高与

最低三分位数比较的 HR 为 1.36 (95% CI : 1.14 ~ 1.64)。近期一项 CKD 患儿横断面研究显示, 与 CKD 1 期患儿 [0.65 (0.22 ~ 1.08) pmol/L] 相比, CKD 2 期患儿的 FGF-23 水平 [1.60 (1.50 ~ 1.80) pmol/L] 早期升高 ($P=0.029$), 且在疾病的晚期阶段存在着明显差异。FGF-23 与甲状旁腺激素 (PTH, $r=0.807$, $P<0.001$) 和磷酸盐 ($r=0.473$, $P<0.001$) 相关。该研究还发现, FGF-23 水平的升高发生在磷酸盐和 PTH 升高之前。50% 以上的 CKD 2 期患儿血清 FGF-23 水平升高, 并且该指数随着疾病的发展而增加, 在透析阶段血清 FGF-23 水平升高者达到 100%。因此, FGF-23 是一个重要的生物标志物, 其水平的升高明显早于骨代谢的其他标志物 (磷酸盐), 可能代表了疾病的临床过程^[29]。

2.3 肾小管损伤后健康修复的生物标志物 表皮生长因子 (EGF) 是一种由哺乳动物的几个器官产生的蛋白质, 但人类的 EGF 主要由肾脏产生^[30]。在肾脏中, EGF 在 Henle 袢的厚升支和远端卷曲小管中表达。EGF 作用于 EGF 受体信号通路, 并介导肾小管细胞的增殖、分化和再生。已有研究表明, 尿液 EGF 的增加与 AKI 患者和非 AKI 患者的不良肾脏事件 (MAKE) 风险降低有关, 提示尿液 EGF 是肾脏损伤后健康修复的标志^[31]。

在对 CKiD 队列的研究中发现, 尿液中的 EGF 对 CKD 的进展有保护作用^[17]。在调整了患儿人口统计学资料、患肾小球疾病的儿童比例、高血压、蛋白尿和 GFR 后, 尿液 EGF 水平最低四分位数的患儿与尿液 EGF 最高四分位数的患儿相比, CKD 进展的风险要高 7 倍 (HR 为 7.14, 95% CI : 3.45 ~ 20.0)。在减半的连续模型中, 尿液 EGF 水平与 CKD 进展相关, HR 为 1.89 (95% CI : 1.59 ~ 2.27)。笔者观察到, 即使在多变量调整后, 尿液 EGF 与 CKD 进展之间显著的相关性基本没有受到影响。这可能反映出 EGF 在独立于蛋白尿和 eGFR 的 CKD 进展的关键途径中具有重要作用。一项 4C 研究的 CKiD 队列中也对尿液 EGF 进行了研究, 较低的对数尿液 EGF 值与 CKD 进展风险的增加独立相关 (HR 为 0.76, 95% CI : 0.69 ~ 0.84)^[32]。这些发现对 EGF 水平低或肾小管功能受损的儿童可能有治疗意义。

2.4 肾小管功能障碍的生物标志物 $\alpha 1$ -微球蛋白 ($\alpha 1M$) 是一种低相对分子质量的蛋白质, 其通常在肾小球过滤, 然后由近端小管细胞重吸收。因此, 尿液中检测到的 $\alpha 1M$ 是近端肾小管功能障碍的早期生物标志物。 $\alpha 1M$ 主要由肝脏合成, 是一种自由基清除剂。在成人队列中, 较高的尿液 $\alpha 1M$ 水平与 CKD 发生、进展, 心血管疾病和死亡的风险增加有关^[33-34]。近期的一项研究在 665 例儿童中测量了尿液 $\alpha 1M$ 水平, 发现发生 CKD 进展的患儿与没有发生 CKD 进展的患儿相比, 尿液 $\alpha 1M$ 水平更高。在未经调整的模型中, 尿液 $\alpha 1M$ 最高四分位数的患儿与最低四分位数的患儿相比, CKD 进展的风险更高 (HR 为 4.70,

95% CI : 3.34 ~ 7.34)。然而, 在完全调整后的模型中, 这种影响并不显著, 而且 HR 有所减弱 (HR 为 1.25, 95% CI : 0.70 ~ 2.29)^[17]。

3 小结

虽然蛋白尿和 eGFR 仍然是临床上用于儿童 CKD 的主要风险分层工具, 但其存在一定的局限。蛋白尿的发生往往提示肾脏损伤已经存在。目前辅助肾脏学诊断的检验指标仍存在局限, 阻碍了临床医师理解 CKD 病理生理学的进展。本文综述了最近一些新型生物标志物发现, 血浆 KIM-1、FGF-23、TNFR1、TNFR2、suPAR 和 YKL-40, 以及尿液 EGF、 $\alpha 1M$ 、KIM-1 和 YKL-40 水平升高与 CKD 进展独立相关。但是目前尚未确证它们应用于临床并指导临床决策的地位, 仍存在困难及挑战: (1) 研究队列和设计之间存在相当大的异质性, 限制了不同研究之间预后表现的比较; (2) 单一的生物标志物很少能够达到风险判别或诊断效用的标准, 并且估计预后是肾脏病学在临床实践中面临的许多挑战之一; (3) 生物标志物尚不能准确表明损伤发生的确切位点和类型。未来研究将利用这些新型生物标志物, 根据 CKD 患病率、进展风险及预后将其更好的分层, 明确新发现的生物标志物的基础病理生理学过程。开展大规模及周期长的 CKD 生物标志物的研究, 包括预测的多因素模型及重复研究。生物标志物研究的进一步进展可能使儿科医师能够更好地识别有不良 CKD 结局的高风险儿童, 从而更好地指导临床实践工作。

参考文献

- [1] MURUGAPOOPATHY V, GUPTA I R. A primer on congenital anomalies of the kidneys and urinary tracts (cakut) [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2020, 15 (5): 723-731.
- [2] STANKOVIC A. Promising biomarkers in pediatric chronic kidney disease through the kaleidoscope of CAKUT background complexity [J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36 (6): 1321-1325.
- [3] WÜHL E, TRIVELLI A, PICCA S, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children [J]. N Engl J Med, 2009, 361 (17): 1639-1650.
- [4] GREENBERG J H, ABRAHAM A G, XU Y, et al. Plasma biomarkers of tubular injury and inflammation are associated with CKD progression in children [J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31 (5): 1067-1077.
- [5] ANAND S, BAJPAI M, KHANNA T, et al. Urinary biomarkers as point-of-care tests for predicting progressive deterioration of kidney function in congenital anomalies of kidney and urinary tract: trefoil family factors (TFFs) as the emerging biomarkers [J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36 (6): 1465-1472.
- [6] BARTOLI F, PASTORE V, CALÉ I, et al. Prospective study on several urinary biomarkers as indicators of renal damage in children with CAKUT [J]. Eur J Pediatr Surg, 2019, 29 (2): 215-222.

- [7] ANDRASSY K M. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease'[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(3): 622-633.
- [8] RUIZ-ORTEGA M, RAYEGO-MATEOS S, LAMAS S, et al. Targeting the progression of chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(5): 269-288.
- [9] GREENBERG J H, KAKAJIWALA A, PARIKH C R, et al. Emerging biomarkers of chronic kidney disease in children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(6): 925-933.
- [10] SANDOKJI I, GREENBERG J H. Novel biomarkers of acute kidney injury in children: an update on recent findings[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2020, 32(3): 354-359.
- [11] FATHALLAH-SHAYKH S A, FLYNN J T, PIERCE C B, et al. Progression of pediatric CKD of nonglomerular origin in the CKiD cohort [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(4): 571-577.
- [12] CHEN C C, CHOU H H, CHIOU Y Y. Factors associated with long-term progression of pediatric chronic kidney disease of nonglomerular etiologies [J]. *J Formos Med Assoc*, 2019, 118(10): 1423-1429.
- [13] SEIBERT F S, SITZ M, PASSFALL J, et al. Urinary calprotectin, NGAL, and KIM-1 in the differentiation of primarily inflammatory *vs.* non-inflammatory stable chronic kidney diseases[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 417-424.
- [14] SCHNAPER H W. The tubulointerstitial pathophysiology of progressive kidney disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2017, 24(2): 107-116.
- [15] ZHONG J, YANG H C, FOGO A B. A perspective on chronic kidney disease progression[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 312(3): F375-F384.
- [16] KARMAKOVA T A, SERGEEVA N S, KANUKOEY K Y, et al. Kidney injury molecule 1 (kim-1): a multifunctional glycoprotein and biological marker (review) [J]. *Sovrem Tekhnologii Med*, 2021, 13(3): 64-78.
- [17] SANDOKJI I, GREENBERG J H. Plasma and urine biomarkers of CKD: a review of findings in the CKiD study [J]. *Semin Nephrol*, 2021, 41(5): 416-426.
- [18] HAYEK S S, LEAF D E, SAMMAN TAHHAN A, et al. Soluble urokinase receptor and acute kidney injury[J]. *New Engl J Med*, 2020, 382(5): 416-426.
- [19] REISINGER A C, NIEDRIST T, POSCH F, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) predicts critical illness and kidney failure in patients admitted to the intensive care unit [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17476.
- [20] SCHAEFER F, TRACHTMAN H, WÜHL E, et al. Association of serum soluble urokinase receptor levels with progression of kidney disease in children[J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(11): e172914.
- [21] WEIDEMANN D K, ABRAHAM A G, ROEM J L, et al. Plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) and CKD progression in children[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(2): 194-202.
- [22] CRORKIN P, HAO S, FERRERI N R. Responses to Ang II (Angiotensin II), salt intake, and lipopolysaccharide reveal the diverse actions of TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) on blood pressure and renal function[J]. *Hypertension*, 2022, 79(12): 2656-2670.
- [23] LOUSA I, REIS F, SANTOS-SILVA A, et al. The signaling pathway of tnfr receptors: linking animal models of renal disease to human CKD[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3284.
- [24] MOREIRA J M, DA SILVA A N, MARCIANO VIEIRA É L, et al. Soluble tumor necrosis factor receptors are associated with severity of kidney dysfunction in pediatric chronic kidney disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(2): 349-352.
- [25] ÇILEDAG A, AKINKABALAK P, ÇELİK G, et al. High serum YKL-40 level is associated with poor prognosis in patients with lung cancer [J]. *Tuberk Toraks*, 2018, 66(4): 273-279.
- [26] JIN Y, SONG J, XU F, et al. Association between YKL-40 and asthma: a systematic meta-analysis [J]. *Sleep Breath*, 2022, 26(3): 1011-1022.
- [27] MACE M L, OLGAARD K, LEWIN E. New aspects of the kidney in the regulation of fibroblast growth factor 23 (fgf23) and mineral homeostasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8810.
- [28] YOKOYAMA J S, MATSUDA-ABEDINI M, DENBURG M R, et al. Association between chronic kidney disease-mineral bone disease (CKD-MBD) and cognition in children: chronic kidney disease in children (CKiD) study [J]. *Kidney Med*, 2020, 2(4): 398-406.
- [29] BALMUKHANOVA A, KABULBAYEV K, ALPAY H, et al. FGF-23 and phosphate in children with chronic kidney disease: a cross-sectional study in Kazakhstan [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 57(1): 15.
- [30] PASCARELLI S, MERZHAKUPOVA D, UECHE G I, et al. Binding of single-mutant epidermal growth factor (EGF) ligands alters the stability of the EGF receptor dimer and promotes growth signaling [J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(1): 100872.
- [31] MENEZ S, WEN Y, XU L, et al. The ASSESS-AKI study found urinary epidermal growth factor is associated with reduced risk of major adverse kidney events[J]. *Kidney Int*, 2023, 104(6): 1194-1205.
- [32] AZUKAITIS K, JU W, KIRCHNER M, et al. Low levels of urinary epidermal growth factor predict chronic kidney disease progression in children [J]. *Kidney Int*, 2019, 96(1): 214-221.
- [33] ZHANG W R, CRAVEN T E, MALHOTRA R, et al. Kidney damage biomarkers and incident chronic kidney disease during blood pressure reduction: a case-control study[J]. *Ann Intern Med*, 2018, 169(9): 610-618.
- [34] ASCHER S B, SCHERZER R, ESTRELLA M M, et al. Associations of urine biomarkers with kidney function decline in hiv-infected and uninfected men [J]. *Am J Nephrol*, 2019, 50(5): 401-410.