

· 综述 ·

先天性肾积水相关生物标志物的研究进展



全文二维码

傅淑琪 李骥 王磊 郭立华 孙权 崔展阁
郑州大学第一附属医院小儿外科, 郑州 450052
通信作者: 张谦, Email: shanyan@zzu.edu.cn

【摘要】 先天性肾积水是儿童常见泌尿系统疾病, 目前针对肾积水严重程度及手术指征的最佳评估策略尚未达成共识, 国内外研究人员试图在生物标志物中寻求突破。本文就先天性肾积水目前常用或有潜在提示意义的生物标志物做一综述。

【关键词】 肾盂积水, 先天性; 生物标志物; 儿童

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202308037-017

Research advances of biomarkers related to congenital hydronephrosis

Fu Shuqi, Li Ji, Wang Lei, Guo Lihua, Sun Quan, Cui Zhange

Department of Pediatric Surgery, First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, 450052, China

Corresponding author: Zhang Qian, Email: shanyan@zzu.edu.cn

【Abstract】 Congenital hydronephrosis (CHn) is a common urinary system disease in children. Currently there is no consensus on the severity of CHn and the optimal evaluation strategy for its surgical indications. Domestic and foreign researchers are trying to seek breakthroughs in biomarkers. This review summarized common or potentially suggestive biomarkers for CHn.

【Key words】 Hydronephrosis, Congenital; Biomarkers; Child

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202308037-017

先天性肾积水 (congenital hydronephrosis, CHn) 是儿童常见泌尿系统疾病, 其常见病因包括肾盂输尿管连接处梗阻 (ureteropelvic junction obstruction, UPJO)、输尿管膀胱连接处梗阻 (ureterovesical junction obstruction, UVJO)、膀胱输尿管反流 (vesicoureteral reflux, VUR); 其他原因包括重复肾输尿管畸形、肾囊性病肾积水、融合肾积水、马蹄肾积水、巨肾盂病等^[1]。UPJO 是 CHn 最常见的病因, 发病率约 1 : 1 500, 严重者如未及时发现可导致不可逆性肾功能损害^[2]。

目前对于 CHn 的诊治仍然存在一定争议, 尤其是针对婴幼儿甚至胎儿肾积水的早期评估及手术干预时机, 如何准确判断疾病严重程度及患儿预后是临床医师面临的难题。近年来, 在传统超声等辅助检查的基础上, 越来越多的研究人员开始关注新型生物标志物。定量检测生物标志物除了能反映肾积水不同阶段病情进展以外, 其早期表达水平还有助于预测肾积水保守治疗的可行性。但目前由于 CHn 的病因复杂性及诊治过程的多因素性, 相关生物标志物检测对于 CHn 早期评估及手术干预时机的意义仍处于探寻阶段。

本文综述近年来各种肾积水动物模型以及肾积水患儿血液、尿液中发现的相关生物标志物的研究进展, 展望未来可能在先天性肾盂积水患儿中得到验证的新型生物标志物, 以期临床或研究工作找到一种乃至多种用以准确描述 CHn 病情严重程度和预测疾病进展的生物标志物。

一、新型生物标志物

(一) 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)

MMPs 是一组 Zn^{2+} 、 Ca^{2+} 依赖的内源性蛋白水解酶家族, 由成纤维细胞、中性粒细胞、巨噬细胞及肿瘤细胞合成和分泌, 以降解细胞外基质。目前发现其成员有 26 种, 分为 5 种亚型^[3]。UPJO 引起的肾小管间质纤维化可能导致梗阻性肾病, 进而导致肾盂积水以及进一步的肾脏损害。相关研究表明, 效应巨噬细胞分泌的 MMP, 尤其是 MMP-9, 在诱导肾小管上皮-间充质转化, 导致肾纤维化上有一定作用^[4]。

Zhou 等^[5]的研究结果显示 CKD 患者尿液中 MMP-7 升高。由于 MMP-7 是 Wnt/b-catenin 的直接靶点, 而 Wnt/b-catenin 是一种在肾纤维化发生中起核心作用的信号通路, 因此有学者推断尿 MMP-7 是肾纤维化的重要介质, 可作为预测和监测肾纤维化的非侵入性替代生物标志物, 用于评估人类肾纤维化和肾功能不全的严重程度^[5-6]。Qin 等^[7]对肾盂输尿管连接处梗阻患儿进行病例回顾性研究发现, 单侧 UPJO 患儿尿液中 MMP-7/MMP-9 水平较健康儿童高, 且手术组较非手术组高。与此同时, Beata 等^[8]的研究结果表明, 先天性单侧肾积水 (尤其是重度肾积水) 患儿发生肾小管间质纤维化的风险更高, 其尿 MMP-9/肌酐 (creatinine, Cr)、血清 MMP-9 等相关 MMP 系列标志物的浓度中位数较健康患儿、保守治疗患儿均显著升高^[8-10]。这一系列研究说明, MMPs

作为 UPJO 的生物标志物具有一定的临床意义,但目前试验采用的多是儿童尿液,其可信度不及肾盂尿,因此实验仍然存在一定的局限性,虽然尚未有足够证据支持其与 CHn 的相关性程度,但就目前研究而言,MMP 仍然可以作为一种潜在生物标志物存在。

(二)尿调节素或 Tamm-Horsfal 蛋白

尿调节素 (uromodulin, UMOD) 也称 Tamm-Horsfal 蛋白 (Tamm-Horsfal protein, THP), 是正常人尿液中含量最多的蛋白,肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR)、肾实质厚度与尿调节蛋白排泄率之间的相关性研究表明,尿调节蛋白可能是肾小管质量和功能的生物标志物,其与传统肾小球生物标志物大不相同^[11]。尿调节素产生于肾小管髓袢升支粗段的上皮细胞内质网,与肾功能有关。研究表明尿调节素在调节免疫应答时对肾功能具有保护作用^[12]。Delgado 等^[13]观察到血清尿调节蛋白与炎症标志物之间存在负相关。

研究证实尿调节素与慢性肾病高度相关,可作为 Fabry 肾病 (nephropathy of Fabry disease)、伴肾小管间质炎性反应的活动性狼疮肾炎及常染色体显性遗传肾小管间质疾病 (autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease, ADTKD) 的潜在标志物,且可在一定程度上评估肾脏储备功能^[14-15]。UMOD 突变可能导致疾病,如罕见的常染色体显性肾小管间质疾病,导致异常 UMOD 保留、肾小管间质损伤和 UMOD 合成减少。UMOD 启动子的常见变体与高血压、慢性肾病和结石形成有关^[16]。

研究认为,THP 表达减少与 I 型糖尿病、急性和慢性肾功能不全、肾移植、前列腺素 E 综合征和活动性狼疮肾炎等相关,且其与肾结石的风险增加密切相关。就动物实验而言,Liu 等^[17]的实验表明,THP 基因敲除小鼠 (THP + / - 和 THO - / +) 在尸检时存在不同程度肾积水,其原因可能是结石导致尿流阻塞。Dominik 等^[18]在涉及 426 名慢性肾病患者的研究中评估了血浆尿调节素作为慢性肾病不同阶段患者和非慢性肾病患者肾功能的生物标志物,认为血浆尿调节蛋白作为评价肾功能的生物标志物,能够独特地识别肾脏病的早期阶段,且其数值可能提供了剩余功能肾单位/肾组织/小管排泄数量等肾脏相关信息。

因此,尿调节素在未来作为一种测量“肾功能”的新方法具有一定的潜力,可能有助于临床上在常规标志物或肾小球滤过率不能显示肾功能恶化的阶段评估剩余肾功能。有研究指出,尿调节蛋白不仅在离子转运和免疫调节、预防尿路感染和肾结石方面发挥作用,而且可能作为全身抗氧化剂存在^[19]。众所周知,CHn 严重者如不及时治疗,最终可能导致肾功能不全甚至肾衰竭,而基于尿调节蛋白的多功能性质,其能否独立或联合其他生物标志物共同评价 CHn 的严重程度,指导临床诊治还需要进一步研究。

(三)糖类抗原 19-9

糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9) 是临床常用的恶性肿瘤标志物之一,一般情况下由 Lewis 抗原 (包括 Le-a 和 Le-b) 的前体物质形成,是在血清中主要以唾

液黏蛋白形式存在于细胞膜上的一种糖脂质,在正常人中存在不同基因型,且其在不同人群中的生理水平也不尽相同,目前临床上多以血清浓度 ≤ 37 U/mL 作为其正常范围^[20]。

CA19-9 与肾积水密切相关,Kazumi 等^[21]研究发现,无恶性疾病的肾积水患者血清 CA19-9 水平很高,实验选取 68 例肾积水患者和 55 例无肾积水患者,结果发现肾积水患者血清 CA19-9 明显高于无肾积水患者,且存在双侧肾积水、泌尿系感染、蛋白尿、血清尿素氮升高、严重尿路阻塞和高度肾积水的患者血清 CA19-9 水平显著升高。

Amini 等^[22]研究了尿液和血清 CA19-9 作为生物标志物在评估输尿管结石中的作用,对 38 例行尿道碎石术治疗的输尿管结石并肾积水患者与 24 例年龄匹配的健康人进行尿 CA19-9 水平及血清 CA19-9 水平测定,结果表明,肾积水患者血清和尿液中糖类抗原浓度较高,且随着肾积水的缓解,浓度显著下降。因此,梗阻性肾积水患者 CA19-9 升高可能是确定输尿管结石与输尿管梗阻相关肾损伤的潜在生物标志物。研究人员还注意到,血清和尿液中 CA19-9 浓度与输尿管梗阻持续时间有关,提示这一标志物在预测与尿路梗阻相关的肾损伤和确定治疗干预时机方面有潜在作用^[22]。

随后的实验中,学术界的注意力逐渐转向肾盂积水,尤其是肾盂输尿管连接处梗阻肾积水患者中。Miranda 等^[23]的研究探讨了尿生物标志物 KIM-1、NGAL、CA19-9 和 β 2-微球蛋白在成人肾盂输尿管连接处梗阻中的诊断价值,并且评估了肾盂成形术后尿液生物标志物的浓度,发现 CA19-9 在成人肾积水中是特异性最高的生物标志物。

CA19-9 在儿童先天性肾盂积水中也有研究。Kajbafzadeh 等^[24]评估了血清和尿液 CA19-9 对儿童肾盂输尿管连接处梗阻诊断和随访的预测作用。研究包括 27 例接受肾盂成形术的 UPJO 患儿和 41 例非肾积水儿童,对 UPJO 患儿术前 3、6、9 个月的血清和尿液样本进行 CA19-9 测定,发现患儿术前 CA19-9 水平较高,随着术后肾积水的缓解,CA19-9 数值呈阶梯式下降,表明,CA19-9 对 UPJO 的诊断和长期随访具有重要的临床意义,这一结论,也在其他研究中被证实^[25-26]。

此同时,研究者也试图探寻 CA19-9 能否在孕期评估胎儿肾积水的肾损害或疾病进展。Kajbafzadeh 等^[27]发现妊娠期胎儿重度肾积水组的母体平均 CA19-9 显著高于健康胎儿的母体水平。Murat 等^[28]研究发现,胎儿存在重度肾积水的孕妇尿液中 CA19-9 浓度较高,而中重度、轻度-中度肾积水和健康胎儿的母体尿液中 CA19-9 浓度没有显著差异,提示孕妇尿液中 CA19-9 的含量可能提示胎儿肾损害的程度。

尽管已经有多项国外研究证实 CA19-9 可能可以作为 CHn 的生物标志物,但仍然存在一定的疑虑,且目前国内相关研究依旧较少,CA19-9 在儿童或成年人肾积水中作为生物标志物的敏感性与特异性尚未明确,且有学者指出,其测定值高低可能受到多种因素影响,例如肾积水的病因、病理类型、单双侧肾积水、尿液取样等,如何避免其假阳性或者假阴性等问题仍需进一步研究^[20]。

(四) 骨桥蛋白

骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 是一种高度修饰的整合素结合细胞外间质的多效性糖蛋白,在动物和人类的各种细胞类型中均有表达,包括骨、免疫细胞、平滑肌、上皮和内皮细胞^[29]。此外,OPN 参与免疫、炎症、血管生成和凋亡的调节^[30-31]。研究表明,OPN 和一些 OPN 基因多态性变异与多种疾病的发病机制和进展有关,如癌症、自身免疫性疾病、神经退行性疾病和心血管疾病^[30-33]。

OPN 也存在于肾脏和尿液中,在正常成年人的肾脏中,骨桥蛋白主要存在于远端肾单位^[34-36],在 Hudkins 等^[34]的研究中使用免疫组织化学、免疫电子显微镜、原位杂交等方法分析胎儿和成人肾脏组织中骨桥蛋白和其 mRNA 的表达。结果表明,骨桥蛋白大约在妊娠第 75 至 80 天于胚胎肾小管上皮中开始表达,偶尔也会在输尿管芽和一些间质细胞中表达,且其表达量随着胎龄的增长而增加,一直持续到成年期。许多研究表明,OPN mRNA 和蛋白表达的增加与动物模型中的肾脏疾病有关,包括结石形成、肾小管间质性肾炎、肾小球肾炎、急性缺血性肾损伤、间质炎症和纤维化、肾积水、狼疮肾炎等^[37-44]。Kaneto 等^[45]的动物实验中,使用免疫细胞化学分析和聚合酶链式反应 mRNA 扩增来检测大鼠单侧输尿管梗阻中骨桥蛋白的表达和调节,发现梗阻肾组织中骨桥蛋白 mRNA 和蛋白表达明显增加。

截至目前,OPN 在 CHn 的研究较少^[46-47],但基于各位学者在动物实验、胎儿和成人肾脏中的现有发现,我们依旧有理由认为 OPN 需要进一步研究验证其在尿液或血浆中的浓度是否可以作为预测肾损害和表明预后的生物标志物。另有研究表明,OPN 与年龄呈负相关,这一点在后期实验研究中也是不可忽视的重要因素^[47]。

(五) 蛋白质组生物标志物

质谱分析与 ELISA 测试近年来逐渐被应用于筛选生物标志物。Devarakonda 等^[48]为了鉴定 UPJO 儿童中可靠的尿液生物标志物,通过质谱分析筛选出候选者,再通过 ELISA 进行单独测试,最终认为前列腺素还原酶-1、ficolin-2、烟酰胺核苷酸焦磷酸化酶[羧化],含有白蛋白重复序列的免疫球蛋白超家族蛋白和血管细胞粘附分子-1,这 5 种蛋白质可作为识别梗阻性尿路疾病的生物标志物。Chen 等^[49]研究者基于定量蛋白质组学研究,发现 UPJO 患儿中 Fetuin-A、AGP1、AGP2、AMBP 和 PGDS 蛋白丰度增加,这些蛋白多参与炎症反应和吞噬等多种生物过程。基于这些研究,我们也希望,近年来在其他疾病中得到佐证的生物标志物未来能够在 UPJO 诊断中占有一席之地,这也是近些年研究的热点之一。

二、现有生物标志物

随着近年来研究的深入,一些生物标志物已被认定在 CHn,尤其是 UPJO 患儿中能够被测得^[50]。例如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL)^[51-52]、转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)^[53-54]、表皮生长因子 (EGF)^[53,55]、单核细胞趋化蛋白-1^[56-57]、N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶 (NAG)^[58]、内皮素 (ET-1)^[59]等,这些生长因子在肾内定位不同、功能不同,

在 UPJO 患儿尿液中含量或升高或降低,但其之所以没有被临床真正认可,根本原因在于:①特异性不强。这些生物标志物在 UPJO、肾结石、IgA 肾病、膜性肾病、糖尿病肾病等相关肾脏疾病患儿中的表达与正常儿童相比均有差异,而目前暂时无法在其表达量或是分类上有明确的指向性。②灵敏度不高。这些生物标志物表达的升高或降低在 UPJO 患儿中确有统计学意义,但缺乏标准,具体表达程度目前并没有明确证实,也就意味着其暂无明确的诊断临界值以指导临床诊治。因此,可否通过联合两种甚至多种生物标志物提升特异性和灵敏度,是未来相关研究的重点。

综上所述,目前寻找合适的生物标志物仍然是小儿外科诊治 CHn 过程中的重中之重,越来越多的研究也将逐步展开。一方面,研究者多从 CHn 的病理生理过程中探寻;另一方面,蛋白质组学研究逐渐进入大众视野。究其根本,都是为了寻找更行之有效的、能够有临床指导意义的生物标志物,从而使无创代替有创,更好地鉴别手术指征。但目前国内外研究仍然具有一定的局限性,可否通过一至多种生物标志物的联合诊断将是临床研究的重点。生物标志物的测定受到多方面因素影响,无论是个体因素,还是收集标本的标准,甚至检测手段的不同,均有可能使结果截然不同,因此,此类研究不仅需要扩大样本量,标准化检测,更需要多中心研究的佐证,以期能够在先天性肾盂积水疾病诊治过程中得到真正能提供重大指向性的一种或是一组生物标志物。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 孙宁,郑珊. 小儿外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2015. Sun N, Zheng S. Pediatric Surgery[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.
- [2] 中华医学会儿外科学分会泌尿外科学组. 先天性肾盂输尿管交界处梗阻诊疗专家共识[J]. 中华小儿外科杂志, 2018, 39(11): 804-810. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2018. 11. 002. Group of Urology, Branch of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association: Expert Consensus on Diagnosing and Treating Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction [J]. Chin J Pediatr Surg, 2018, 39(11): 804-810. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2018. 11. 002.
- [3] 胡梅艳,孙晓红. 细胞外基质、基质金属蛋白酶与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 肿瘤药, 2016, 6(1): 26-30. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-1264. 2016. 01. 06. Hu MY, Sun XH. Research advances of relationship between ECM, MMPs and malignant tumors [J]. Anti-Tumor Pharm, 2016, 6(1): 26-30. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-1264. 2016. 01. 06.
- [4] Tan TK, Zheng GP, Hsu TT, et al. Macrophage matrix metalloproteinase-9 mediates epithelial-mesenchymal transition in vitro in murine renal tubular cells[J]. Am J Pathol, 2010, 176(3): 1256-1270. DOI: 10. 2353/ajpath. 2010. 090188.
- [5] Zhou D, Tian Y, Sun L, et al. Matrix metalloproteinase-7 is a urinary biomarker and pathogenic mediator of kidney fibrosis[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(2): 598-611. DOI: 10. 1681/ASN. 2016030354.

- [6] He WC, Dai CS, Li YJ, et al. Wnt/ β -catenin signaling promotes renal interstitial fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(4): 765-776. DOI: 10.1681/ASN.2008060566.
- [7] 秦双利, 谢崇, 周玲, 等. 儿童肾盂输尿管连接部梗阻患者尿液中 MMP-7 和 MMP-9 的临床意义[J]. *临床小儿外科杂志*, 2021, 20(7): 664-667. DOI: 10.12260/lcxewkzz.2021.07.013.
- Qin SL, Xie C, Zhou L, et al. Evaluation of matrix metalloproteinase-7 and matrix metalloproteinase-9 as biomarkers for ureteropelvic junction obstruction in children[J]. *J Clin Ped Sur*, 2021, 20(7): 664-667. DOI: 10.12260/lcxewkzz.2021.07.013.
- [8] Bienias B, Sikora P. Selected metal matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases as potential biomarkers for tubulointerstitial fibrosis in children with unilateral hydronephrosis[J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 9520309. DOI: 10.1155/2020/9520309.
- [9] Mello MF, Thalita Dos Reis S, Kondo EY, et al. Urinary extracellular matrix proteins as predictors of the severity of ureteropelvic junction obstruction in children[J]. *J Pediatr Urol*, 2021, 17(4): 438. e1-438. e7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2021.03.017.
- [10] Reis ST, Leite KRM, Viana NI, et al. MMP9 overexpression is associated with good surgical outcome in children with UPJO: preliminary results[J]. *BMC Urol*, 2016, 16(1): 44. DOI: 10.1186/s12894-016-0162-6.
- [11] Bleyer AJ, Kmoch S. Tamm-horsfall glycoprotein and uromodulin: it is all about the tubules[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(1): 6-8. DOI: 10.2215/CJN.12201115.
- [12] Kraus D, Wanner C. Uromodulin in the bloodstream: old wine in a new wineskin[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(7): 1955-1957. DOI: 10.1681/ASN.2017040447.
- [13] Delgado GE, Kleber ME, Scharnagl H, et al. Serum uromodulin and mortality risk in patients undergoing coronary angiography[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(7): 2201-2210. DOI: 10.1681/ASN.2016111162.
- [14] 赵智凝, 武易, 刘芳, 等. 慢性肾病患者血清 Klotho, HE4, UMOD 表达水平与疾病预后的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(2): 28-31, 56. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.02.007.
- Zhao ZN, Wu Y, Liu F, et al. Correlation between the expression levels of Klotho, HE4 and uromodulin and the development of chronic kidney disease[J]. *J Mod Lab Med*, 2021, 36(2): 28-31, 56. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.02.007.
- [15] 尤瑞莲, 徐鲁斌, 陈丽萌. 尿调节素及 UMOD 基因与慢性肾病的相关性研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2020, 40(4): 557-561. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2020.04.025.
- You RL, Xu LB, Chen LM. Research advances in the correlation of uromodulin and UMOD gene with chronic kidney diseases[J]. *Basic Clin Med*, 2020, 40(4): 557-561. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2020.04.025.
- [16] Bachmann S. A novel role for Tamm-Horsfall protein (uromodulin) in the renal tubule[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(4): 652-655. DOI: 10.1016/j.kint.2018.06.023.
- [17] Liu Y, Mo L, Goldfarb DS, et al. Progressive renal papillary calcification and ureteral stone formation in mice deficient for Tamm-Horsfall protein[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 299(3): F469-F478. DOI: 10.1152/ajprenal.00243.2010.
- [18] Steubl D, Block M, Herbst V, et al. Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(10): e3011. DOI: 10.1097/MD.0000000000003011.
- [19] Schaeffer C, Devuyst O, Rampoldi L. Uromodulin: roles in health and disease[J]. *Annu Rev Physiol*, 2021, 83: 477-501. DOI: 10.1146/annurev-physiol-031620-092817.
- [20] 闫动, 张蕾, 刘超. 糖类抗原 19-9 作为先天性肾积水生化标志物的研究进展[J]. *中华小儿外科杂志*, 2022, 43(5): 476-480. DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20210309-00109.
- Yan D, Zhang L, Liu C. Research advances of carbohydrate antigen 19-9 as a biochemical marker of congenital hydronephrosis[J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2022, 43(5): 476-480. DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20210309-00109.
- [21] Suzuki K, Muraishi O, Tokue A. The correlation of serum carbohydrate antigen 19-9 with benign hydronephrosis[J]. *J Urol*, 2002, 167(1): 16-20.
- [22] Amini E, Pishgar F, Hojjat A, et al. The role of serum and urinary carbohydrate antigen 19-9 in predicting renal injury associated with ureteral stone[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(10): 1626-1632. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1202732.
- [23] Miranda EP, Duarte RJ, de Bessa JJr, et al. The role of urinary KIM-1, NGAL, CA19-9 and β 2-microglobulin in the assessment of ureteropelvic junction obstruction in adults[J]. *Biomarkers*, 2017, 22(7): 682-688. DOI: 10.1080/1354750X.2017.1284264.
- [24] Kajbafzadeh AM, Elmi A, Talab SS, et al. Urinary and serum carbohydrate antigen 19-9 as a biomarker in ureteropelvic junction obstruction in children[J]. *J Urol*, 2010, 183(6): 2353-2360. DOI: 10.1016/j.juro.2010.02.031.
- [25] Fendereski K, Nabighadim A, Seyedtabib M, et al. Comparing predictive values of carbohydrate antigen 19-9, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and kidney injury molecule-1 in 161 patients with ureteropelvic junction obstruction[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(3): 631-638. DOI: 10.1007/s00467-020-04750-w.
- [26] Özkuvancı Ü, Dönmez Mİ, Zıylan O, et al. Can urinary biomarkers detect obstruction defined by renal functional loss in antenatal hydronephrosis? [J]. *J Pediatr Urol*, 2020, 16(6): 844. e1-844. e7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2020.09.005.
- [27] Kajbafzadeh AM, Sabetkish S, Sabetkish N. Prognostic significance of maternal urinary carbohydrate antigen 19-9 for antenatal diagnosis of posterior urethral valve associated with fetal hydronephrosis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(6): 909-915. DOI: 10.1007/s11255-019-02138-w.
- [28] Akbaş M, Koyuncu FM, Artunç Ülkümen B, et al. Can maternal urinary and serum carbohydrate antigen 19-9 concentrations be utilized in the diagnosis of fetal hydronephrosis? [J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2020, 21(1): 41-45. DOI: 10.4274/jtgga.galenos.2019.2019.0101.
- [29] Omar B, Banke E, Guirguis E, et al. Regulation of the pro-inflammatory cytokine osteopontin by GIP in adipocytes-a role for the transcription factor NFAT and phosphodiesterase 3B[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(4): 812-817. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.07.157.
- [30] Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin[J]. *Clin Biochem*, 2018, 59: 17-24. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003.
- [31] Vianello E, Kalousová M, Dozio E, et al. Osteopontin: the molecular bridge between fat and cardiac-renal disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5568. DOI: 10.3390/ijms21155568.
- [32] Kaleta B. The role of osteopontin in kidney diseases[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(2): 93-102. DOI: 10.1007/s00011-018-1200-5.
- [33] Frangogiannis NG. Matricellular proteins in cardiac adaptation and disease[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(2): 635-688. DOI: 10.1152/physrev.00008.2011.

- [34] Hudkins KL, Giachelli CM, Cui Y, et al. Osteopontin expression in fetal and mature human kidney[J]. J Am Soc Nephrol, 1999, 10(3):444-457. DOI:10.1681/ASN.V103444.
- [35] Xie Y, Sakatsume M, Nishi S, et al. Expression, roles, receptors, and regulation of osteopontin in the kidney[J]. Kidney Int, 2001, 60(5):1645-1657. DOI:10.1046/j.1523-1755.2001.00032.x.
- [36] Hara I, Miyake H, Yamanaka K, et al. Expression of CD44 adhesion molecules in nonpapillary renal cell carcinoma and normal kidneys[J]. Urology, 1999, 54(3):562-566. DOI:10.1016/s0090-4295(99)00177-6.
- [37] Yamate T, Kohri K, Umekawa T, et al. Interaction between osteopontin on madin darby canine kidney cell membrane and calcium oxalate crystal[J]. Urol Int, 1999, 62(2):81-86. DOI:10.1159/000030363.
- [38] Giachelli CM, Pichler R, Lombardi D, et al. Osteopontin expression in angiotensin II-induced tubulointerstitial nephritis[J]. Kidney Int, 1994, 45(2):515-524. DOI:10.1038/ki.1994.67.
- [39] Padanilam BJ, Martin DR, Hammerman MR. Insulin-like growth factor I-enhanced renal expression of osteopontin after acute ischemic injury in rats[J]. Endocrinology, 1996, 137(5):2133-2140. DOI:10.1210/endo.137.5.8612558.
- [40] Eddy AA, Giachelli CM. Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria[J]. Kidney Int, 1995, 47(6):1546-1557. DOI:10.1038/ki.1995.218.
- [41] Wüthrich RP, Fan X, Ritthaler T, et al. Enhanced osteopontin expression and macrophage infiltration in MRL-Fas(lpr) mice with lupus nephritis[J]. Autoimmunity, 1998, 28(3):139-150. DOI:10.3109/08916939808996282.
- [42] Magil AB, Pichler RH, Johnson RJ. Osteopontin in chronic puromycin aminonucleoside nephrosis[J]. J Am Soc Nephrol, 1997, 8(9):1383-1390. DOI:10.1681/ASN.V891383.
- [43] Nambi P, Gellai M, Wu HL, et al. Upregulation of osteopontin in ischemia-induced renal failure in rats: a role for ET-1? [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 241(1):212-214. DOI:10.1006/bbrc.1997.7791.
- [44] 张宇, 王宏权, 李命润, 等. 鹿角形肾结石并发肾盂感染的危险因素及肾组织骨桥蛋白、NF- κ B 表达水平[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(17):2657-2661. DOI:10.11816/cn.ni.2022-211905.
- Zhang Y, Wang HQ, Li YR, et al. Risk factors for renal pelvic infection and expression levels of osteopontin and NF- κ B in renal tissues of patients with renal staghorn calculi[J]. Chin J Nosocomiol, 2022, 32(17):2657-2661. DOI:10.11816/cn.ni.2022-211905.
- [45] Kaneto H, Morrissey J, McCracken R, et al. Osteopontin expression in the kidney during unilateral ureteral obstruction[J]. Miner Electrolyte Metab, 1998, 24(4):227-237. DOI:10.1159/000057375.
- [46] Madsen MG, Nørregaard R, Palmfeldt J, et al. Urinary NGAL, cystatin C, β 2-microglobulin, and osteopontin significance in hydronephrotic children[J]. Pediatr Nephrol, 2012, 27(11):2099-2106. DOI:10.1007/s00467-012-2217-6.
- [47] Madsen MG. Urinary biomarkers in hydronephrosis[J]. Dan Med J, 2013, 60(2):B4582.
- [48] Devarakonda CKV, Shearier ER, Hu CR, et al. A novel urinary biomarker protein panel to identify children with ureteropelvic junction obstruction-A pilot study[J]. J Pediatr Urol, 2020, 16(4):466.e1-466.e9. DOI:10.1016/j.jpuro.2020.05.163.
- [49] Chen HH, Lin HW, Xu MS, et al. Quantitative urinary proteome reveals potential biomarkers for ureteropelvic junction obstruction[J]. Proteomics Clin Appl, 2019, 13(4):e1800101. DOI:10.1002/prca.201800101.
- [50] 孙婕, 孙宁. 儿童肾盂输尿管连接部梗阻生物标志物的研究进展[J]. 中华小儿外科杂志, 2021, 42(10):949-955. DOI:10.3760/cma.j.cn421158-20200430-00303.
- Sun J, Sun N. Recent advances of ureteropelvic junction obstruction biomarkers in children[J]. Chin J Pediatr Surg, 2021, 42(10):949-955. DOI:10.3760/cma.j.cn421158-20200430-00303.
- [51] Bienias B, Sikora P. Potential novel biomarkers of obstructive nephropathy in children with hydronephrosis[J]. Dis Markers, 2018, 2018:1015726. DOI:10.1155/2018/1015726.
- [52] Karakus S, Oktar T, Kucukgergin C, et al. Urinary IP-10, MCP-1, NGAL, cystatin-C, and KIM-1 levels in prenatally diagnosed unilateral hydronephrosis: the search for an ideal biomarker[J]. Urology, 2016, 87:185-192. DOI:10.1016/j.urology.2015.09.007.
- [53] Taha MA, Shokeir AA, Osman HG, et al. Pelvi-ureteric junction obstruction in children: the role of urinary transforming growth factor-beta and epidermal growth factor[J]. BJU Int, 2007, 99(4):899-903. DOI:10.1111/j.1464-410X.2006.06641.x.
- [54] Almodhen F, Loutochin O, Capolicchio JP, et al. The role of bladder urine transforming growth factor-beta1 concentrations in diagnosis and management of unilateral prenatal hydronephrosis[J]. J Urol, 2009, 182(1):292-298. DOI:10.1016/j.juro.2009.02.132.
- [55] Li ZZ, Zhao ZZ, Liu XH, et al. Prediction of the outcome of antenatal hydronephrosis: significance of urinary EGF[J]. Pediatr Nephrol, 2012, 27(12):2251-2259. DOI:10.1007/s00467-012-2243-4.
- [56] Yu L, Zhou L, Li Q, et al. Elevated urinary lipocalin-2, interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 levels in children with congenital ureteropelvic junction obstruction[J]. J Pediatr Urol, 2019, 15(1):44.e1-44.e7. DOI:10.1016/j.jpuro.2018.10.007.
- [57] Mohammadjafari H, Rafiei A, Mousavi SA, et al. Role of urinary levels of endothelin-1, monocyte chemotactic peptide-1, and N-acetyl glucosaminidase in predicting the severity of obstruction in hydronephrotic neonates[J]. Korean J Urol, 2014, 55(10):670-676. DOI:10.4111/kju.2014.55.10.670.
- [58] Skalova S, Rejtar P, Kutilek S. Increased urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in children with hydronephrosis[J]. Int Braz J Urol, 2007, 33(1):80-86. DOI:10.1590/s1677-55382007000100014.
- [59] Taha MA, Shokeir AA, Osman HG, et al. Diagnosis of ureteropelvic junction obstruction in children: role of endothelin-1 in voided urine[J]. Urology, 2007, 69(3):560-564. DOI:10.1016/j.urolgy.2006.09.070.

(收稿日期:2023-08-27)

本文引用格式: 傅淑琪, 李骥, 王磊, 等. 先天性肾积水相关生物标志物的研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2024, 23(9):893-897. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202308037-017.

Citing this article as: Fu SQ, Li J, Wang L, et al. Research advances of biomarkers related to congenital hydronephrosis[J]. J Clin Ped Sur, 2024, 23(9):893-897. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202308037-017.