

· 综述 ·



全文二维码

后尿道瓣膜相关尿源性生物标志物的研究进展

李亚斌^{1,3} 刘洋² 林厚维^{2,3}

¹ 浙江中医药大学, 杭州 310000; ² 上海交通大学医学院附属新华医院小儿泌尿外科, 上海 200092; ³ 嘉兴市妇幼保健院小儿外科, 嘉兴 314050

通信作者: 林厚维, Email: lhw@zjxu.edu.cn

【摘要】 后尿道瓣膜是导致男性下尿路梗阻的常见病因, 即使在婴幼儿时期切除后尿道瓣膜, 部分患儿仍可能进展为终末期肾病。目前, 临床上尚无可靠的生物标志物预测患儿是否会进展至终末期肾病。尿源性生物标志物较其他标志物更易且可更早被检测到, 可能成为后尿道瓣膜患者肾脏结局的早期诊断和预后标志物。本文综述近年来后尿道瓣膜相关尿源性生物标志物的研究进展, 以加深临床对于后尿道瓣膜疾病的认识。

【关键词】 后尿道瓣膜; 尿道梗阻; 终末期肾病; 生物标志物, 尿; 预测

基金项目: 上海市市级医院诊疗技术推广及优化管理项目 (SHDC22022306)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202409056

Recent advances in urinary biomarkers related to posterior urethral valves

Li Yahong^{1,3}, Liu Yang², Lin Houwei^{2,3}

¹ Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, China; ² Department of Pediatric Urology, Affiliated Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; ³ Department of Pediatric Surgery, Jiaying Maternity and Child Health Care Hospital, Jiaying 314050, China

Corresponding author: Lin Houwei, Email: lhw@zjxu.edu.cn

【Abstract】 Posterior urethral valve (PUV) is a common cause of lower urinary tract obstruction in boys. Despite valve ablation in early childhood, some patients may progress to end-stage renal disease (ESRD). Currently no reliable biomarkers are available in clinical practice for predicting the potential of developing ESRD. Detected more easily and earlier than other types, urinary-derived biomarkers may become early diagnostic and prognostic markers for renal outcomes in PUV children. This review focused upon the latest researches on urinary-derived biomarkers related to PUV, aiming to deepen the understanding of PUV.

【Key words】 Posterior Urethral Valve; Urethral Obstruction; End-stage Renal Disease; Biomarker, Urine; Prediction

Fund program: Shanghai Municipal Hospital Development Center Foundation (SHDC22022306)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202409056

后尿道瓣膜 (posterior urethral valve, PUV) 是导致男性下尿路梗阻的常见病理因素, 男性新生儿发病率为 1 : 8 000 ~ 1 : 5 000^[1]。后尿道瓣膜的主要致病机制是膀胱流出道梗阻, 导致膀胱进行性扩张和膀胱壁增厚, 严重梗阻可影响上尿路, 进而引起肾和输尿管积水, 并压迫肾实质。PUV 对患儿膀胱及肾功能的影响是持续性的, 即使在婴幼儿时期解除梗阻, 即切除后尿道瓣膜, 仍有 1/5 ~ 1/4 的患儿可能进展为终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD), 需行透析或肾脏移植治疗^[2-4]。目前, 临床上尚无可靠的生物标志物用以预测哪些患儿会进展至 ESRD。相比于肾脏结构和功能改变, 尿源性生物标志物的变化更易且可更早被检测到, 因而有可能作为 PUV 患者肾脏结局的早期诊断和预后标志物。近年

来, 已发现多种潜在的尿源性生物标志物 (如炎症细胞因子、蛋白质类、趋化因子、多肽类等)。本文综述近年来 PUV 相关尿源性生物标志物的研究进展, 旨在加深临床对 PUV 的认识, 并为尿源性生物标志物在 PUV 诊断、治疗及预后评估中的应用提供新的思路。

一、炎症细胞因子

(一) 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)

TNF- α 是一种主要由 T 淋巴细胞产生的促炎细胞因子 (白细胞、血管内皮细胞以及肾小管上皮细胞和系膜细胞也可产生), 其在梗阻引起肾纤维化和肾功能障碍中发挥着重要作用^[5]。TNF- α 可以上调自身及其他炎症介质的表达, 募

集、刺激多种免疫活性细胞,并诱导肾小管细胞凋亡。TNF- α 主要通过结合肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1) 和肿瘤坏死因子受体 2 (tumor necrosis factor receptor 2, TNFR2) 发挥促炎和促凋亡作用。在肾脏中, TNF- α 主要通过结合 TNFR1 促进肾小管细胞凋亡,进而诱导肾纤维化发生^[6-7]。研究显示,肾盂输尿管连接部梗阻 (ureteropelvic junction obstruction, UPJO) 患儿尿液中 TNF- α 水平升高,且 TNF- α 已被建议作为先天性梗阻性肾病的尿源性生物标志物^[8]。

在 PUV 胎儿的尿液中, TNF- α 、可溶性肿瘤坏死因子受体 1 (soluble tumor necrosis factor receptor 1, sTNFR1) 和可溶性肿瘤坏死因子受体 2 (soluble tumor necrosis factor receptor 2, sTNFR2) 的水平均增加,高水平的尿 TNF- α 与较低的肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 以及高水平的 β 2-微球蛋白 (β 2-microglobulin, β 2M)、尿渗透压相关^[9-10]。一项比较 PUV 患者切除尿道瓣膜前后尿细胞因子水平的研究发现,在术前尿 TNF- α 水平无显著差异的患者中,部分患者尿 TNF- α 水平虽在术后初期下降,但并未维持下降趋势,且在术后 1 年内持续上升,这与该部分患者血清肌酐水平变化一致,表明这部分患者即使在瓣膜切除后,仍存在持续的肾损伤^[11]。PUV 患者尿液中 TNF- α 的水平在瓣膜切除后呈现出与血清肌酐水平变化特征一致的趋势,表明尿 TNF- α 可作为 PUV 患儿瓣膜切除后早期肾功能监测的尿源性生物标志物,但由于研究者仅随访至术后 1 年,因此尚难推测其与 PUV 患者远期肾功能的关系及预测 ESRD 的能力。

(二) 转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β)

TGF- β 是转化生长因子超家族的一员,由 3 种亚型 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 组成,是一种具有多种生理功能的细胞因子。在人类中, TGF- β 1 是细胞表达最广泛的亚型^[12-13]。在肾组织中,上皮细胞是 TGF- β 的重要来源。研究表明,当肾小管上皮细胞受到损伤时可以分泌大量 TGF- β 1,进而加重肾纤维化^[14]。

多项研究发现, PUV 患儿瓣膜切除前尿液中 TGF- β 1 水平均高于正常儿童,且与 GFR 呈负相关^[9,15-16]。Panigrahi 等^[17] 研究显示, PUV 患儿瓣膜切除前尿液中 TGF- β 1 的中位水平为 197.8 pg/mL,术后 6 个月为 73.6 pg/mL,且这部分患儿血清肌酐中位水平也从 1.65 mg/dL 下降至 0.65 mg/dL,表明 PUV 患儿瓣膜切除后尿液中 TGF- β 1 水平较瓣膜切除前显著降低,且伴随肾功能的恢复。Sharma 等^[18] 研究发现, PUV 患儿瓣膜切除前尿液中 TGF- β 1 水平明显高于对照组,这与 Panigrahi 等^[17] 的研究结果一致,但 Sharma 等^[18] 观察到术后 3 个月时患儿尿液 TGF- β 1 水平几乎无变化,至术后 6 个月时也仅下降 5.7%,因而推测可能与慢性炎症的长期影响有关。另外,该研究显示 PUV 患儿术后 TGF- β 1 虽未明显下降,但术后 6 个月时平均血清肌酐值下降了 22.45%,表明肾功能总体改善。而另一项监测 PUV 患儿瓣膜切除前后尿液中细胞因子水平的研究发现,一部分患儿术后尿液 TGF-

β 1 水平早期下降,之后出现持续增加趋势,这种变化与血清肌酐水平的变化呈现出一致性,表明即使在瓣膜切除后,仍可能存在持续的肾损伤^[11]。瓣膜切除后 TGF- β 1 水平接近正常,表明 TGF- β 1 或许可以作为 PUV 术后早期的预后标志物,但这些研究的术后随访时间均未超过 1 年,患儿远期尿液 TGF- β 1 水平与肾功能情况尚不明确。因此,我们推测 PUV 患儿瓣膜切除后尿液中 TGF- β 1 水平下降预示着肾功能恢复,但对于 TGF- β 1 水平未明显下降的情况,还需进一步研究才能得出结论。

(三) 白细胞介素 (interleukin, IL)

IL 是一组介导白细胞间通信的细胞因子,在肾脏中主要由肾小管上皮细胞分泌^[19]。多项基于 PUV 胎儿尿液样本的研究发现, PUV 胎儿尿液中 IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10 等炎症因子水平显著增加^[9,20]。在 Mittal 等^[21] 的研究中, PUV 患儿尿液 IL-6 平均水平从入院前的 5.17 pg/mg 肌酐下降至术后 9 个月的 3.61 pg/mg 肌酐,表明瓣膜切除后 PUV 患儿尿液中 IL-6 水平呈进行性下降。然而, Mandelia 等^[11] 研究发现,在瓣膜切除前, PUV 患儿和对照组之间尿液 IL-6 水平并无显著差异,瓣膜切除后也未观察到与尿液 IL-6 水平之间存在相关性,术前和术后差异并不显著。目前检索到的文献大多支持在瓣膜切除前 PUV 患儿尿液 IL 水平高于健康儿童,对于 Mandelia 等^[11] 的研究结果,我们猜测可能是由于该研究样本量较小的缘故。对于瓣膜切除术后 IL-6 能否反映肾功能情况, Mittal 等^[21] 的研究结果虽然肯定了这一结论,但其研究样本量不大,可能还需要进一步研究以证实其准确性。

二、 β 2-微球蛋白 (β 2-microglobulin, β 2M)

β 2M 是人类主要组织相容性复合体的结构成分,无法穿过胎盘屏障,几乎完全通过肾小球滤过,并在肾小管被完全重吸收和代谢。当胎儿尿液中 β 2M 浓度增加,可能提示肾小管功能障碍,而肾小管功能障碍是 PUV 的常见损伤^[22]。与对照组相比, PUV 胎儿尿液中 β 2M 的浓度更高,并与炎症因子如 IL-8、嗜酸性粒细胞趋化因子-1 (Eosinophil chemotactic factor-1, Eotaxin-1)、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 和 sTNFR1 呈正相关^[9]。研究表明,胎儿血液及尿液中的 β 2M 均可用于先天性肾脏和泌尿道异常 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT) 患儿出生后肾脏结局的预测^[23-24]。Dreux 等^[23] 在一项随访时间 10 ~ 30 年的回顾性研究中发现,胎儿尿液 β 2M > 5.0 mg/L 可以预测早期 ESRD,灵敏度为 87%,特异度为 72%。一项关于 PUV 患者瓣膜切除后肾脏功能的研究发现,发生 ESRD 的患者尿液中 β 2M 中位水平显著升高,研究显示无 ESRD 的 PUV 患者尿液中 β 2M 中位水平为 86 μ g/L,而发生 ESRD 的 PUV 患者尿液中 β 2M 中位水平达 4 900 μ g/L^[25]。因此,无论瓣膜切除前还是切除后, PUV 患者尿液中 β 2M 水平均可用于其肾脏结局的预测,但具体临界值尚未统一。虽然 Dreux 等^[23] 提出,胎儿尿液中 β 2M > 5.0 mg/L 可以预测 PUV 胎儿生后肾脏的不良结局。但 Sharma 等^[26]

认为,胎儿尿液中 $\beta 2M > 10.0 \text{ mg/L}$ 才有预测价值,甚至早期有学者提出 $> 2.0 \text{ mg/L}$ 或 4.0 mg/L 即可预测 ESRD,而 PUV 患者瓣膜切除后尿液中 $\beta 2M$ 的阈值暂未见报道。

三、趋化因子

趋化因子主要包括 MCP-1 和 Eotaxin-1。MCP-1 又称趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2), 主要由单核细胞和巨噬细胞产生, 内皮细胞、成纤维细胞、上皮细胞和系膜细胞等也可表达, MCP-1 与其受体结合后, 可发挥促炎、促纤维化等效应^[27-29]。Eotaxin-1 又称趋化因子配体 11 (C-C Motif chemokine ligand 11, CCL11), 是一种细胞因子, 对免疫细胞(特别是嗜酸性粒细胞)起着很强的趋化作用, 已被证明是炎症和过敏反应中嗜酸性粒细胞的特异性诱导剂, 可由炎症因子如 IL-1、TNF- α 和干扰素- γ (interferon-gamma, IFN- γ) 诱导产生。对 PUV 胎儿尿液炎症生物标志物的研究发现, PUV 胎儿尿液中 MCP-1/CCL2 和 Eotaxin-1/CCL11 的水平显著增加, 并与尿液中的 $\beta 2M$ 水平及尿渗透压呈正相关^[9,20]。关于 PUV 患者瓣膜切除术后尿液 MCP-1/CCL2 水平的变化, Panigrahi 等^[17] 研究显示, PUV 患者术前尿液中 MCP-1/CCL2 的中位数为 147.2 pg/mL , 术后 6 个月为 88.6 pg/mL , 对照组为 6.2 pg/mL , 表明 PUV 患者瓣膜切除术后 MCP-1/CCL2 的水平虽明显降低, 但仍显著高于正常水平。这一现象也在梗阻性肾病和反流性肾病等其他研究中得到了验证^[30-31]。此外, Mittal 等^[21] 的研究也观察到在瓣膜切除后, PUV 患者尿液中 MCP-1 水平呈下降趋势, 但进一步研究发现, 尿液 MCP-1 水平的下降与泌尿系统超声、膀胱造影和肾功能检查(血清尿素和血清肌酐)的结果之间相关性无统计学意义, 而血清尿素和血清肌酐在术后 3 个月的下降趋势具有统计学意义, 提示瓣膜切除后肾功能有恢复趋势。但由于 Panigrahi 等^[17] 和 Mittal 等^[21] 的研究均未进行长期的随访监测, 故很难明确 MCP-1/CCL2 和 PUV 患儿远期肾功能的关系。目前关于 PUV 患者尿液中 Eotaxin-1/CCL11 的研究较少, 暂未检索到 PUV 患者瓣膜切除术后尿液中 Eotaxin-1/CCL11 水平的变化, 因此 MCP-1/CCL2 或许可以作为 PUV 术后肾功能恢复的早期生物标志物, 而 Eotaxin-1/CCL11 的作用则需进一步研究。

四、粘附蛋白

(一) 钙粘蛋白

钙粘蛋白在肾上皮细胞发育中发挥关键作用, 上皮细胞的完整性和极性丧失将导致钙粘蛋白丢失。在尿路梗阻患者中, 钙粘蛋白-E 的减少可能引发上皮-间充质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT)^[32]。Mittal 等^[21] 研究发现, PUV 患儿瓣膜切除前尿液中钙粘蛋白-E 的平均水平为 811.90 pg/mg 肌酐, 术后 9 个月的平均水平为 1372.7 pg/mg 肌酐, 表明 PUV 患儿瓣膜切除后尿液中钙粘蛋白-E 显著增加。钙粘蛋白-E 的水平和血清肌酐及血清尿素水平呈负相关, 若瓣膜切除后钙粘蛋白-E 水平未明显增加, 则提示尿路梗阻仍然存在, 可能需要二次手术。该研究发现, 需行二次瓣膜切除手术的 PUV 患者, 术后 9 个月时尿

液中钙粘蛋白-E 平均水平为 1174.20 pg/mg 肌酐。PUV 患儿瓣膜切除后尿液中钙粘蛋白-E 水平增加, 表明肾上皮细胞完整性和极性恢复, 提示肾功能恢复。因此, 钙粘蛋白-E 用于评估 PUV 瓣膜切除术后肾功能有一定的价值。

(二) L1-细胞粘附分子

另一种与 PUV 发展相关的重要粘附分子是 L1-细胞粘附分子 (L1 cell adhesion molecule, L1-CAM), 这是一种与神经系统发育有关的蛋白, 参与少数破坏性过程, 尤其是 EMT。与对照组相比, PUV 患者尿液中 L1-CAM 水平显著升高^[32]。一项关于 1~18 岁 PUV 患者尿源性生物标志物排泄与肾功能关系的研究发现, PUV 病例组全尿中 TGF- β 水平显著升高, 并且确定了尿蛋白肌酐比值、全尿 TGF- β 及 L1-CAM 与 GFR 的密切相关性^[33]。目前, 关于 L1-CAM 在 PUV 疾病中的研究有限, 我们尚未检索到更多关于瓣膜切除术后 PUV 患者尿液 L1-CAM 水平的变化, 但上述研究结果显示, L1-CAM 与尿蛋白肌酐比值、TGF- β 联合使用是 PUV 患者低 GFR 检测的可选指标。

五、多肽类

(一) 三叶因子家族肽

三叶因子家族 (trefoil family factor, TFF) 肽是一组小分子多肽, 包括 TFF1、TFF2 和 TFF3, 在上皮细胞的保护和修复过程中起主要作用, TFFs 在泌尿道不同部位的表达存在差异, TFF3 在肾脏中显著表达, 与肾脏再生相关, TFF1 主要在集合管和上尿路上皮中表达, 而 TFF2 仅在膀胱中少量表达^[34-35]。关于该标志物在 PUV 领域的研究尚未深入。但研究表明, TFFs 与成人慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 相关, 随着 CKD 的进展, 尿液中 TFF1 和 TFF3 水平显著升高, TFF3 被认为是 CKD 进展至 3b 期的重要独立预测因子^[36-38]。Anand 等^[15] 的研究中也观察到, CAKUT (包括 PUV) 儿童的尿液中 TFF1 和 TFF3 水平均升高, 且在接受相应治疗后, 尿 TFF3 的浓度与肾功能的恶化呈正相关。在后续研究中, Anand 等^[39] 还发现进行性肾功能恶化和尿液中 TFF3 水平升高与两个肾素-血管紧张素系统的等位基因相关。但最近一项关于 PUV 胎儿尿源性生物标志物的研究发现 TFF3 水平显著降低^[40]。上述研究主要是在成人 CKD 与儿童 CAKUT 中进行, 在 PUV 患者中是否存在类似结论还需进一步研究才能明确。

(二) 尿液代谢组学

近年来, 关于 PUV 患儿肾脏结局相关标志物的研究很多, 多项研究已经证明尿液代谢组学分析在成人和儿童肾脏疾病以及胎儿医学管理中的潜在有效性^[41-43]。多项研究证明, 联合使用尿液代谢物和肽标志物的预测能力显著优于单一标志物^[44-45]。为预测 PUV 患儿出生后的肾功能, Klein 等^[44] 通过质谱法分析 PUV 胎儿尿液蛋白质组, 鉴定出 26 种与 PUV 特异性相关的肽, 其中有 19 种是不同的胶原蛋白肽, 表明肾纤维化可能始于胎儿期并导致早期 ESRD。Klein 等^[44] 还验证了其中 12 种胎儿尿液肽作为出生后肾功能的预测因子, 验证结果显示 12 种胎儿尿液肽具有较高的灵敏

度和特异度。随后,一项单中心研究也证实了 Buffin-Meyer 等^[46]确定的 12 种胎儿尿液肽的特征性预测能力。关于 12 种胎儿尿液肽的多中心验证正在一项国际前瞻性大规模研究中进行^[47]。Buffin-Meyer 等^[45]也发现 24 种肽和代谢物的组合显著优于单独使用 24 种代谢物,尽管与 12 种胎儿尿液肽相比预测性能相差不大。上述 Buffin-Meyer 等^[45-46]的研究均为前瞻性研究,证实了其可以高灵敏度和特异度预测 ESRD,但最终仍需大规模、多中心研究验证,才能证明尿液代谢组学在识别 PUV 患者发生早期 ESRD 中的价值。

综上所述,应用尿液生物标志物预测后尿道瓣膜特别是肾功能的转归仍需更多的研究。随着研究的深入,越来越多的尿源性生物标志物被发现,但大部分研究缺少长期随访,根据目前的研究结果尚不能推测其与 PUV 患者肾功能的具体关系。但根据 TNF- α 、TGF- β 、 β 2M、MCP-1/CCL2 等在 PUV 患者术后尿液中的水平,可以预测术后早期肾功能的变化,仍然具有一定的临床价值。近年来,尿液代谢组分析逐渐兴起,尿液代谢物和肽标志物的联合分析,对肾脏结局的预测能力明显优于单一标志物。对于此类研究,不仅需要扩大样本量,还需要多中心研究的佐证,以期能够在后尿道瓣膜疾病中得到一种(或一组)能够预测肾功能转归的尿源性生物标志物。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Tambo FFM, Tolefac PN, Ngowe MN, et al. Posterior urethral valves; 10 years audit of epidemiologic, diagnostic and therapeutic aspects in Yaoundé gynaeco-obstetric and paediatric hospital [J]. BMC Urol, 2018, 18(1): 46. DOI: 10.1186/s12894-018-0364-1.
- [2] Matsell DG, Yu S, Morrison SJ. Antenatal determinants of long-term kidney outcome in boys with posterior urethral valves [J]. Fetal Diagn Ther, 2016, 39(3): 214-221. DOI: 10.1159/000439302.
- [3] Klaus R, Lange-Sperandio B. Chronic kidney disease in boys with posterior urethral valves-pathogenesis, prognosis and management [J]. Biomedicines, 2022, 10(8): 1894. DOI: 10.3390/biomedicines10081894.
- [4] Bain A, Lavoie C, Rodriguez-Lopez S, et al. Renal outcomes of children born with posterior urethral valves at a tertiary center: a 15-year retrospective review [J]. Can Urol Assoc J, 2023, 17(4): 111-116. DOI: 10.5489/cuaj.8102.
- [5] Mehaffey E, Majid DSA. Tumor necrosis factor- α , kidney function, and hypertension [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2017, 313(4): F1005-F1008. DOI: 10.1152/ajprenal.00535.2016.
- [6] Misseri R, Meldrum DR, Dinarello CA, et al. TNF- α mediates obstruction-induced renal tubular cell apoptosis and proapoptotic signaling [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2005, 288(2): F406-F411. DOI: 10.1152/ajprenal.00099.2004.
- [7] Meldrum KK, Misseri R, Metcalfe P, et al. TNF- α neutralization ameliorates obstruction-induced renal fibrosis and dysfunction [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007, 292(4): R1456-R1464. DOI: 10.1152/ajpregu.00620.2005.
- [8] Chevalier RL. Obstructive nephropathy: towards biomarker discovery and gene therapy [J]. Nat Clin Pract Nephrol, 2006, 2(3): 157-168. DOI: 10.1038/nepneph0098.
- [9] Vieira ÉLM, Pessoa Rocha N, Macedo Bastos F, et al. Posterior urethral valve in fetuses: evidence for the role of inflammatory molecules [J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(8): 1391-1400. DOI: 10.1007/s00467-017-3614-7.
- [10] Bhadoo D, Bajpai M, Panda SS. Posterior urethral valve: prognostic factors and renal outcome [J]. J Indian Assoc Pediatr Surg, 2014, 19(3): 133-137. DOI: 10.4103/0971-9261.136459.
- [11] Mandelia A, Bajpai M, Agarwala S, et al. The role of urinary TGF- β 1, TNF- α , IL-6 and microalbuminuria for monitoring therapy in posterior urethral valves [J]. Pediatr Nephrol, 2013, 28(10): 1991-2001. DOI: 10.1007/s00467-013-2506-8.
- [12] Ma TT, Meng XM. TGF- β /Smad and renal fibrosis [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 347-364. DOI: 10.1007/978-981-13-8871-2_16.
- [13] Ong CH, Tham CL, Harith HH, et al. TGF- β -induced fibrosis: a review on the underlying mechanism and potential therapeutic strategies [J]. Eur J Pharmacol, 2021, 911: 174510. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174510.
- [14] Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR, et al. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury [J]. Nat Med, 2010, 16(5): 535-543. DOI: 10.1038/nm.2144.
- [15] 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. DOI: 10.1007/s00467-020-04841-8.
- [16] Kostic D, Dos Santos Beozzo GPN, do Couto SB, et al. First-year profile of biomarkers for early detection of renal injury in infants with congenital urinary tract obstruction [J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(6): 1117-1128. DOI: 10.1007/s00467-019-4195-4.
- [17] Panigrahi P, Chowdhary S, Sharma SP, et al. Role of urinary transforming growth factor beta-B1 and monocyte chemoattractant protein-1 as prognostic biomarkers in posterior urethral valve [J]. J Indian Assoc Pediatr Surg, 2020, 25(4): 219-224. DOI: 10.4103/jiaps.jiaps_104_19.
- [18] Sharma NK, Panda SS, Ratan SK, et al. Role of urinary biomarkers (transforming growth factor β 1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and cystatin C) as a prognostic factor of renal outcome in the posterior urethral valve [J]. J Indian Assoc Pediatr Surg, 2024, 29(3): 204-212. DOI: 10.4103/jiaps.jiaps_210_23.
- [19] Dewitte A, Villeneuve J, Lepreux S, et al. CD154 induces interleukin-6 secretion by kidney tubular epithelial cells under hypoxic conditions: inhibition by chloroquine [J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020: 6357046. DOI: 10.1155/2020/6357046.
- [20] Rocha NP, Bastos FM, Vieira ÉLM, et al. The protective arm of the renin-angiotensin system may counteract the intense inflammatory process in fetuses with posterior urethral valves [J]. J Pediatr (Rio J), 2019, 95(3): 328-333. DOI: 10.1016/j.jpmed.2018.02.003.
- [21] Mittal PG, Samujh R, Peters NJ, et al. Correlation of urinary biomarkers (interleukin-6, transforming growth factor- β , E-Cadherin, and MCP-1) with conventional parameters of disease progression in patients of posterior urethral valves: a comparative analysis [J]. J Indian Assoc Pediatr Surg, 2022, 27(5): 537-543. DOI: 10.4103/jiaps.jiaps_182_21.
- [22] Wright AE, Wragg R, Lopes J, et al. Prediction of need for intervention in posterior urethral valves: use of urine osmolality [J]. J

- Pediatr Surg, 2018, 53(2): 316-320. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2017.11.026.
- [23] Dreux S, Rosenblatt J, Moussy-Durandy A, et al. Urine biochemistry to predict long-term outcomes in fetuses with posterior urethral valves[J]. Prenat Diagn, 2018, 38(12): 964-970. DOI: 10.1002/pd.5359.
- [24] Spaggiari E, Faure G, Dreux S, et al. Sequential fetal serum β -microglobulin to predict postnatal renal function in bilateral or low urinary tract obstruction[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 49(5): 617-622. DOI:10.1002/uog.15968.
- [25] Heikkilä J, Jahnukainen T, Holmberg C, et al. Association of renal glomerular and tubular function with renal outcome in patients with posterior urethral valves[J]. Urology, 2021, 153: 285-290. DOI:10.1016/j.urology.2020.11.045.
- [26] Sharma S, Joshi M, Gupta DK, et al. Consensus on the management of posterior urethral valves from antenatal period to puberty[J]. J Indian Assoc Pediatr Surg, 2019, 24(1): 4-14. DOI:10.4103/jiaps.JIAPS_148_18.
- [27] Chen YY, Liu SY, Wu LL, et al. Epigenetic regulation of chemokine (CC-motif) ligand 2 in inflammatory diseases[J]. Cell Prolif, 2023, 56(7): e13428. DOI:10.1111/cpr.13428.
- [28] Cianci R, Simeoni M, Cianci E, et al. Stem cells in kidney ischemia: from inflammation and fibrosis to renal tissue regeneration[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5): 4631. DOI: 10.3390/ijms24054631.
- [29] Galipeau J. Macrophages at the nexus of mesenchymal stromal cell potency: The emerging role of chemokine cooperativity[J]. Stem Cells, 2021, 39(9): 1145-1154. DOI:10.1002/stem.3380.
- [30] Mohammadjafari H, Rafiei A, Mousavi SA, et al. Role of urinary levels of endothelin-1, monocyte chemoattractant 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.
- [31] Pastore V, Bartoli F. Urinary excretion of EGF and MCP-1 in children with vesicoureteral reflux[J]. Int Braz J Urol, 2017, 43(3): 549-555. DOI:10.1590/s1677-5538.ibju.2015.0132.
- [32] Trnka P, Hiatt MJ, Ivanova L, et al. Phenotypic transition of the collecting duct epithelium in congenital urinary tract obstruction[J]. J Biomed Biotechnol, 2010, 2010: 696034. DOI:10.1155/2010/696034.
- [33] Trnka P, Ivanova L, Hiatt MJ, et al. Urinary biomarkers in obstructive nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(10): 1567-1575. DOI:10.2215/CJN.09640911.
- [34] Rinnert M, Hinz M, Buhtz P, et al. Synthesis and localization of trefoil factor family (TFF) peptides in the human urinary tract and TFF2 excretion into the urine[J]. Cell Tissue Res, 2010, 339(3): 639-647. DOI:10.1007/s00441-009-0913-8.
- [35] Busch M, Dünker N. Trefoil factor family peptides-friends or foes? [J]. Biomol Concepts, 2015, 6(5/6): 343-359. DOI:10.1515/bmc-2015-0020.
- [36] Du TY, Luo HM, Qin HC, et al. Circulating serum trefoil factor 3 (TFF3) is dramatically increased in chronic kidney disease[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e80271. DOI:10.1371/journal.pone.0080271.
- [37] Yamanari T, Sugiyama H, Tanaka K, et al. Urine trefoil factors as prognostic biomarkers in chronic kidney disease[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 3024698. DOI:10.1155/2018/3024698.
- [38] Leberher-Eichinger D, Tudor B, Ankersmit HJ, et al. Trefoil factor I excretion is increased in early stages of chronic kidney disease[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0138312. DOI:10.1371/journal.pone.0138312.
- [39] Anand S, Bajpai M, Khanna T, et al. Influence of genetic polymorphism in renin-angiotensin system-candidate genes on urinary trefoil factor 3 levels in children with congenital anomalies of kidney and urinary tract[J]. Pediatr Nephrol, 2022, 37(1): 139-145. DOI:10.1007/s00467-021-05160-2.
- [40] Bastos FM, Leal CRV, Vaz de Castro PAS, et al. Tubular and glomerular biomarkers of renal tissue function in the urine of fetuses with posterior urethral valves[J]. J Pediatr Urol, 2022, 18(3): 368.e1-368.e9. DOI:10.1016/j.jpuro.2022.03.019.
- [41] Mischak H, Delles C, Vlahou A, et al. Proteomic biomarkers in kidney disease: issues in development and implementation[J]. Nat Rev Nephrol, 2015, 11(4): 221-232. DOI:10.1038/nrneph.2014.247.
- [42] Klein J, Bascands JL, Mischak H, et al. The role of urinary peptidomics in kidney disease research[J]. Kidney Int, 2016, 89(3): 539-545. DOI:10.1016/j.kint.2015.10.010.
- [43] Schanstra JP, Zürbig P, Alkhalaf A, et al. Diagnosis and prediction of CKD progression by assessment of urinary peptides[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(8): 1999-2010. DOI:10.1681/ASN.2014050423.
- [44] Klein J, Lacroix C, Caubet C, et al. Fetal urinary peptides to predict postnatal outcome of renal disease in fetuses with posterior urethral valves (PUV) [J]. Sci Transl Med, 2013, 5(198): 198ra106. DOI:10.1126/scitranslmed.3005807.
- [45] Buffin-Meyer B, Klein J, Breuil B, et al. Combination of the fetal urinary metabolome and peptidome for the prediction of postnatal renal outcome in fetuses with PUV[J]. J Proteomics, 2018, 184: 1-9. DOI:10.1016/j.jprot.2018.06.012.
- [46] Buffin-Meyer B, Tkaczyk M, Stańczyk M, et al. A single-center study to evaluate the efficacy of a fetal urine peptide signature predicting postnatal renal outcome in fetuses with posterior urethral valves[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(3): 469-475. DOI:10.1007/s00467-019-04390-9.
- [47] Buffin-Meyer B, Klein J, van der Zanden LFM, et al. The ANTE-NATAL multicentre study to predict postnatal renal outcome in fetuses with posterior urethral valves: objectives and design[J]. Clin Kidney J, 2020, 13(3): 371-379. DOI:10.1093/ckj/sfz107.

(收稿日期:2024-09-23)

本文引用格式:李亚竝,刘洋,林厚维.后尿道瓣膜相关尿源性生物标志物的研究进展[J].临床小儿外科杂志,2026,25(4):391-395. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202409056.

Citing this article as: Li YH, Liu Y, Lin HW. Recent advances in urinary biomarkers related to posterior urethral valves[J]. J Clin Ped Sur, 2026, 25(4): 391-395. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202409056.