

# 硫酸庆大霉素诱导大鼠急性肾损伤模型血和尿 NGAL、KIM-1 的变化及意义

曾凡智<sup>1</sup>, 肖创清<sup>2</sup>

1、湖南省人民医院检验科, 湖南 长沙 410002; 2、解放军第 163 医院检验科

**摘要:** 目的: 研究中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)和肾损伤分子(kidney injury molecule 1, KIM-1)在庆大霉素诱导的急性中毒性肾衰竭模型中的表达, 探讨其对急性肾损伤早期诊断的应用价值。方法: 将 40 只 SPF 级的雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠随机分成五组。其中四组连续每天腹腔注射 100mg/kg 硫酸庆大霉素注射液, 对照组则注射等剂量的生理盐水。连续注射 3d、5d、7d、10d 后分别处死其中一组, 同时时间对照组分别处死 2 只大鼠。取出肾脏留作病理切片, 留取血清及尿液标本检测其生化指标以及 NGAL、KIM-1 变化。结果: 血清肌酐 (serum creatinine, SCr) 和尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 在给药 7d 后达  $(90.4 \pm 1.9) \mu\text{mol/mL}$ 、 $(62.2 \pm 1.2) \mu\text{mol/mL}$ ; 血清胱抑素 C (cystatinC, Cys C) 在给药 5d 后达  $(0.24 \pm 0.03) \mu\text{mol/mL}$ , 与对照组比较差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); 24h 尿微量白蛋白 (microalbuminuria, MALB) 在给药 8d 后升高至  $(38.43 \pm 1.74) \text{mg/L}$ , 与对照组比较差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); 病理学观察发现给药 5d 后肾脏逐步出现肾小管扩张, 管壁细胞呈阶段脱落、消失以及炎性细胞浸润等变化; 血清 NGAL 和尿 NGAL、KIM-1 均在给药 3d 后分别达  $(28.8 \pm 3.17) \mu\text{g/mL}$ 、 $(3.63 \pm 0.50) \mu\text{g/mL}$ 、 $(5.43 \pm 1.25) \mu\text{g/mL}$ , 而血清 KIM-1 在给药 5d 后达  $(4.51 \pm 0.41) \mu\text{g/mL}$ 。结论: 血、尿 NGAL 和 KIM-1 可作为该类药物临床前使用的评价以及同一机制所引起的 AKI 的早期诊断。

**关键词:** 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 肾损伤分子; 急性肾损伤

## The changes and significance of NGAL、KIM-1 in blood and urine in rat model of AKI induced by gentamycin sulfate

ZENG Fan-zhi,\*XIAO Chuang-qing

\*Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan 410005, China

Department of Clinical Laboratory, the 163th Hospital of PLA

**Abstract:** **Objective:** To explore the value of early diagnosis of NGAL and KIM-1 to AKI by studying the expression of them in rat model of AKI induced by gentamycin sulfate. **Methods:** 40 SPF male Sprague-Dawley rats randomly assigned to five groups. Four group rats of them were injected intraperitoneally with gentamycin sulfate by 100mg/kg, the control group were injected with saline at the same dosage. One by one group of rats were necropsied respectively on day 3, 5, 7 and 10 of drugs for renal pathological section, serum and urine specimen to detect the change of biochemical index and NGAL, KIM-1. The control group were necropsied two rats each time. **Results:** serum creatinine and blood urea nitrogen increased to  $(90.4 \pm 1.9) \mu\text{mol/mL}$ 、 $(62.2 \pm 1.2) \mu\text{mol/mL}$  after 7 days;

基金项目: 湖南省教育厅基金项目 (15C0820)

通讯作者: 肖创清, E-mail: xcq163jyk@sina.com

作者: 曾凡智, 湖南师范大学第一附属医院检验科研究生在读

cystatinC increased to  $(0.24 \pm 0.03) \mu\text{mol/mL}$  after 5 days; the 24 hours microalbuminuria in urine increased to  $(38.43 \pm 1.74) \text{mg/L}$  after 8 days; pathological observation show renal tubular ectasia, the exfoliation and disappearance of renal tubular wall cells and the inflammatory cell infiltration wew occurred after 5 days; the NGAL in blood and NGAL,KIM-1 in urine respectively increased to  $(28.8 \pm 3.17) \mu\text{g/mL}$ 、 $(3.63 \pm 0.50) \mu\text{g/mL}$  and  $(5.43 \pm 1.25) \mu\text{g/mL}$  after only 3 days, the KIM-1 in blood increased to  $(4.51 \pm 0.41) \mu\text{g/mL}$  after 5 days. **Conclusion:** The NGAL,KIM-1 in blood and urine can be regarded as a reliable index of drug preclinical evaluation and the early diagnosis of AKI with the same mechanism.

**Keyword:** neutrophil gelatinase-associated lipocalin; kidney injury molecule 1; acute kidney injury

急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）是指肾功能在极短时间内丧失，引起尿素和其他含氮废物潴留、细胞外液容量和电解质失调。有文献报道，内科疾病引起的 AKI 死亡率高达 23%<sup>[1]</sup>，而由多脏器功能不全所致者死亡率则高达 60%<sup>[2]</sup>。近年来，其死亡率呈逐年升高的趋势，因而，急性肾损伤受到学者们的关注。临床上庆大霉素(GM)作为治疗革兰氏阴性菌感染有效的氨基糖苷类抗生素被广泛应用,具有明显的肾毒性<sup>[3-4]</sup>，常聚集在肾小管，引起急性肾小管坏死，其基本病理改变表现为炎症细胞浸润、间质水肿和不同程度的肾小管上皮细胞损伤等<sup>[5-6]</sup>。有文献报道，应用庆大霉素治疗 7d 以上的患者中，有 10%–20% 出现急性肾功能损伤<sup>[7-8]</sup>。

为寻找早期诊断标志物帮助防治AKI，本研究建立了庆大霉素诱导急性肾衰竭大鼠模型，对其进行病理形态学观察及各项生化指标的检测，现将结果报告如下。

## 1、材料及方法

### 1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠，雄性，体重 190–230g，购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司，实验动物生产许可证明编号：SCXK（湘）2011–0003。

### 1.2 肾损伤模型的建立

将 40 只体重  $(210 \pm 20) \text{g}$  的 SD 大鼠常规饲养 5d 后，随机分成 3d 模型组、5d 模型组、7d 模型组、10d 模型组和对照组。模型组每天腹腔注射 100mg/kg 硫酸庆大霉素注射液，对照组则注射等剂量的生理盐水。连续注射 3d、5d、7d、10d 后分别处死对应组别的大鼠，同时间对照组分别处死 2 只大鼠。取出肾脏留作病理切片，留取血清及尿液标本检测其生化指标以及 NGAL、KIM-1 变化。

### 1.3 大鼠肾脏病理形态学观察

组织标本处理：将每组取得的肾脏标本编号后，剔出肾脏包膜平行纵行剖开，然后及时浸泡于 10% 中性甲醛固定，石蜡包埋，制成 4–6  $\mu\text{m}$  切片，HE 染色。

### 1.4 大鼠肾功能的检查

血清肌酐采用苦味酸法、血清尿素氮采用尿酶连续监测法、血清胱抑素 C 采用免疫比浊法、尿微量白蛋白采用溴甲酚绿法、以上项目均采用迈瑞全自动生化仪进行定量检测。

### 1.5 大鼠血、尿标本 NGAL、KIM-1 的检测

采用 TSZ 进口分装的大鼠中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（NGAL）酶联免疫分析试剂盒和大鼠肾损伤分子-1（KIM-1）酶联免疫分析试剂盒，操作按试剂盒说明书进行。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件包处理。正态分布的计量资料以均数±标准差（ $\bar{X} \pm S$ ）表示，计量资料采用单因素方差法（ANOVA），组间两两比较方差齐性时用 Dunnett t test 法分析，方差不齐时用 Kruskal-Wallis 方法分析，检验水准  $\alpha = 0.05$

## 2、结果

### 2.1 血清肌酐、尿素氮以及胱抑素 C 指标检测

与对照组比较：3d 模型组中，肌酐、尿素氮以及胱抑素 C 均未见明显改变（t 值分别为 0.516、0.733、0.125，均  $P > 0.05$ ）。5d 模型组中，胱抑素 C 出现具有统计学差异的改变（ $t = 2.514$ ， $P < 0.05$ ），而肌酐与尿素氮的差异不具统计学意义（t 值分别为 0.625、0.843，均  $P > 0.05$ ）。7d 和 10d 模型组，肌酐、尿素氮以及胱抑素 C 均出现明显升高（7d:t 值分别为 11.819、12.469、5.367；10d:t 值分别为 6.202、6.038、8.944，均  $P < 0.05$ ）。（见表 1）

表 1. 各组大鼠模型血液标本肾功能结果（n=8， $\bar{X} \pm S$ ， $\mu\text{mol/mL}$ ）

分组	血清肌酐（SCr）	血清尿素氮（Bun）	血清胱抑素 C（Cysc）
3d 模型组	34.7±10.9	9.1±3.5	0.14±0.01
5d 模型组	46.2±11.7	11.8±5.8	0.19±0.02*
7d 模型组	90.4±1.9*	38.9±3.2*	0.24±0.03*
10d 模型组	210.2±38.1*	62.2±12.0*	0.32±0.03*
对照组	33.1±16.6	8.5±2.1	0.12±0.01

\*与对照组进行比较， $P < 0.05$ 。

### 2.2 24h 尿微量白蛋白指标检测

随着用药时间的延长，模型组大鼠的 24h 尿微量白蛋白浓度呈上升趋势，在用药后 8d 开始模型组与对照组进行比较所产生的差异具有统计学意义（ $t = 2.968$ ， $P < 0.05$ ）。而对照组尿标本中微量白蛋白的含量随着实验进程并未见明显变化。（见图 1）

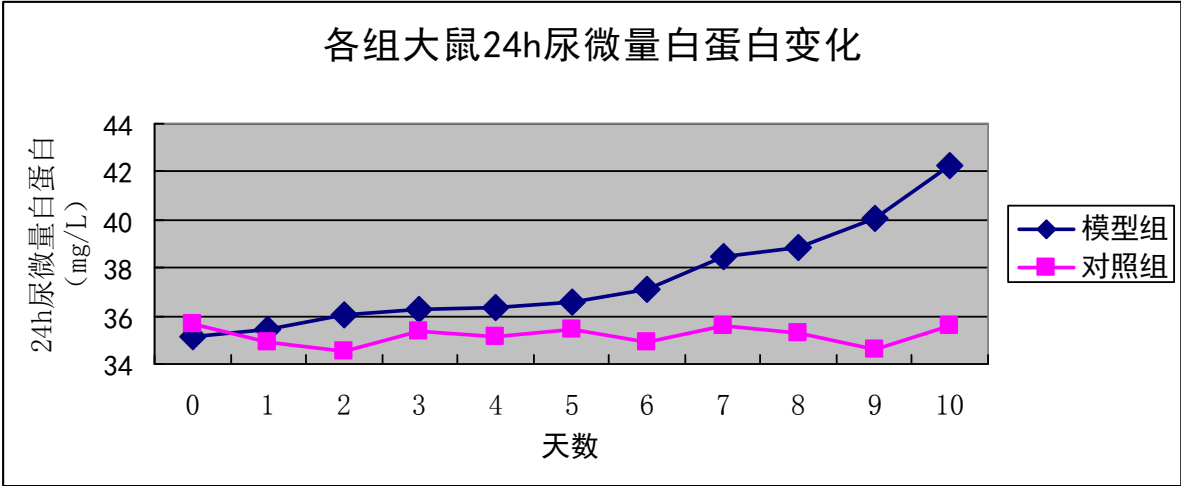


图 1 . 各组大鼠模型 24h 尿微量白蛋白结果

### 2.3 病理切片 HE 染色结果

3d 模型组肾脏病理变化不明显，偶可见少量上皮细胞水肿或细胞核消失。5d 模型组出现肾小管扩张，管腔内可见伊红色蛋白样物沉积，肾间质出现炎性浸润，管壁细胞见单个脱落。7d 模型组肾小管明显扩张，管腔内蛋白样沉积物颜色加深，管壁细胞呈阶段脱落、消失，炎性细胞浸润程度加深。10d 模型组肾小管高度扩张，管腔内蛋白样沉积物增多，管壁细胞呈片状脱落、消失、坏死。对照组未见病理改变。（见图 2-6）。

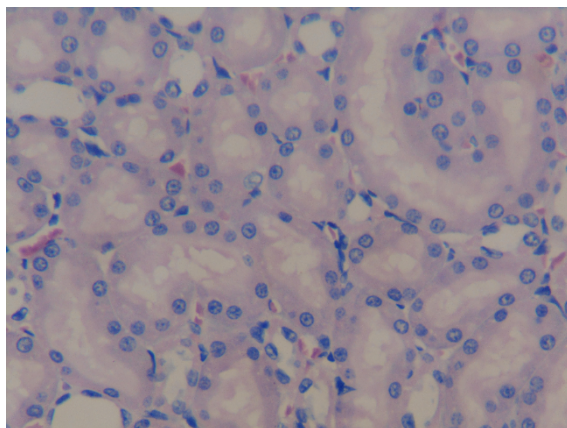


图 2 3d 模型组 HE×400

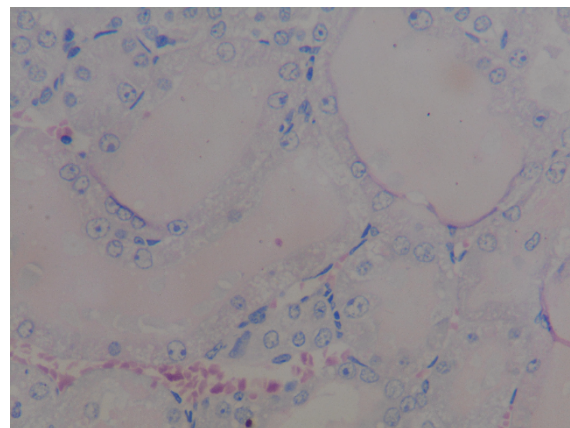


图 3 5d 模型组 HE×400

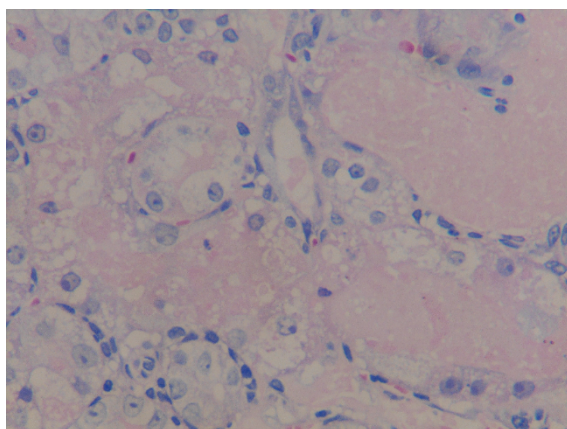


图 4 7d 模型组 HE×400

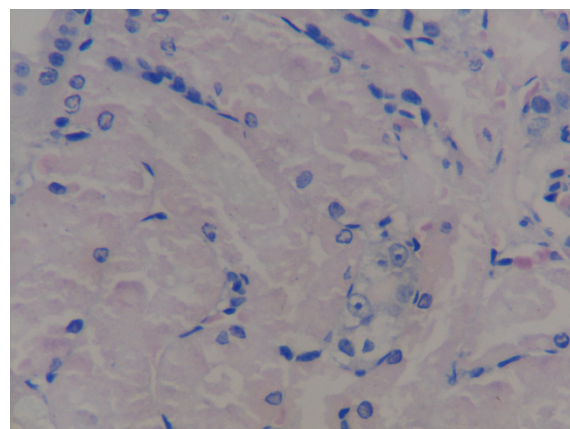


图 5 10d 模型组 HE×400

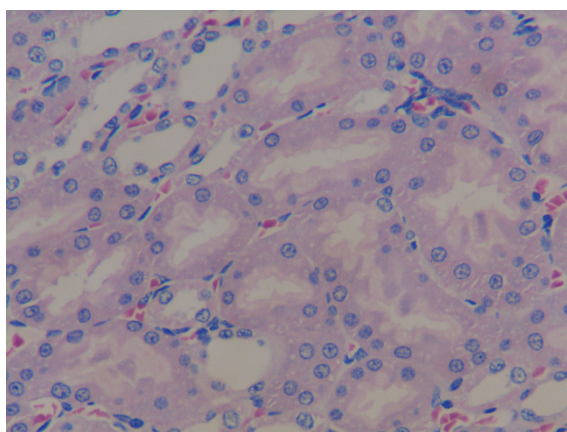


图 6 对照组 HE×400

2.4 血液标本中 NGAL、KIM-1 检测

与对照组比较, 各模型组中的大鼠血清 NGAL 的变化均具有统计学意义 (t 值分别为 3.561、8.142、7.987、5.840,  $P<0.01$ ), 在用药 7d 达到峰值, 随后呈下降趋势, 且组间差异均具有统计学意义 ( $F=625.554, P<0.01$ ); 3d 模型组中大鼠血清 KIM-1 浓度与对照组比较没有明显变化 ( $t=1.461, P>0.05$ ), 在用药 5 天后随着用药时间的延长血清 KIM-1 浓度逐步升高 (t 值分别为 12.134、15.303、14.567,  $P<0.01$ )。结果见表 2。

表 2. 各组大鼠模型血清 NGAL、KIM-1 结果 (n=8,  $\bar{X} \pm S$ ,  $\mu\text{g/mL}$ )

分组	中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL)	肾损伤分子 (KIM-1)
3d 模型组	$28.8 \pm 3.17\Delta$	$0.16 \pm 0.03$
5d 模型组	$39.5 \pm 4.03\Delta$	$4.51 \pm 0.41\Delta$
7d 模型组	$65.6 \pm 5.22\Delta$	$6.28 \pm 0.45\Delta$
10d 模型组	$45.8 \pm 3.36\Delta$	$10.83 \pm 1.03\Delta$
对照组	$15.9 \pm 2.80$	$0.22 \pm 0.06$

$\Delta$ 与对照组进行比较,  $P<0.01$ 。

2.5 尿液标本中 NGAL、KIM-1 检测

与对照组比较, 模型组中大鼠尿液 NGAL、KIM-1 浓度均随着用药时间的延长而逐步升高 (NGAL 指标 t 值分别为 4.117、2.495、5.799、10.152, KIM-1 指标 t 值分别为 3.561、4.814、4.261、4.139, 均  $P<0.05$ ), 结果见表 3。

表 3. 各组大鼠模型尿液 NGAL、KIM-1 结果 (n=8,  $\bar{X} \pm S$ ,  $\mu\text{g/mL}$ )

分组	中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL)	肾损伤分子 (KIM-1)
3d 模型组	$3.63 \pm 0.50\Delta$	$5.43 \pm 1.25\Delta$
5d 模型组	$3.71 \pm 0.84^*$	$9.85 \pm 2.17\Delta$
7d 模型组	$12.63 \pm 2.04\Delta$	$13.26 \pm 3.24\Delta$
10d 模型组	$15.33 \pm 1.16\Delta$	$15.56 \pm 4.46\Delta$
对照组	$2.05 \pm 0.44$	$1.51 \pm 0.48$

\*与对照组进行比较,  $P<0.05$ ;  $\Delta$ 与对照组进行比较,  $P<0.01$ 。

3、讨论

肾脏作为人体重要的排泄器官, 是许多药物的毒性靶器官之一。而以庆大霉素为代表的氨基糖苷类抗生素常被临床医生使用,因为它们具备良好的杀菌功效,可与  $\beta$  内酰胺类药物协同作用且成本相较低廉,但是其治疗过程中对机体所造成的肾毒性不容忽视。

NGAL 是 1993 年 Kjeldsen 等<sup>[9]</sup>研究中性粒细胞时发现的一种特殊颗粒组分, 与明胶酶 B 即基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)密切相关。其本质是一种能够与中性粒细胞明胶酶相结合的分泌蛋白, 一般情况下, 在肾脏、肺、小肠等组织中的表达均是微弱的<sup>[10-12]</sup>,在肾脏中表达于肾小管细胞, 通过与铁转运体结合而参与铁代谢, 在肾脏发育以及肾损伤后肾小管的再生中起重要作用<sup>[13-15]</sup>。

KIM-1是在1998年通过一种新的表象差异法发现的, 在健康的肾脏有少量基础表达, 但在缺

氧之后,大量出现肾近曲小管的上皮组织中,经尿液检查可发现,是检查肾脏缺血和缺氧损伤的有效指标<sup>[16]</sup>。

本研究通过分别取模型组和对照组大鼠肾脏进行HE染色。染色结果显示,给药3d后大鼠肾脏改变不明显;给药5d后开始慢慢出现肾小管扩张,管腔内可见伊红色蛋白样物沉积,肾间质出现炎性浸润;给药7d后以上病变加重,并且出现管壁细胞呈阶段脱落、消失;给药10d后,肾小管高度扩张,管腔内蛋白样沉积物增多,管壁细胞呈片状脱落、消失甚至坏死。

本研究结果发现,与对照组相比较,血清肌酐、尿素氮、胱抑素 C 以及尿微量白蛋白均在给药后呈现出变化趋势。但是并不都具有统计学意义:SCr、Bun 在给药 7d 后有明显的变化,结合病理变化可知,在肾脏发生较严重的损伤时才有明显升高。这一结果与相关文献报道相一致<sup>[17-18]</sup>。CysC 则在给药 5d 后才出现明显升高,24h 尿微量白蛋白在给药 8d 后升高的差异具统计学意义。由于肌酐和尿素氮是蛋白质代谢产物,几乎被肾脏完全清除,两者均可受非肾性因素影响,如饮食成分、饮水量的多少、肌肉量等<sup>[19]</sup>。这些局限性使它们很难成为 AKI 的理想指标。虽然 CysC 仅在肾脏中被清除,目前学术界也普遍认为在体现肾小球滤过率情况时,较血肌酐而言其更为敏感<sup>[20]</sup>。但是本研究结果表明 CysC 仍不能够及时的反映肾脏的轻微损伤。而尿微量白蛋白水平在 24 小时内的变化则与水的摄入量多少、尿蛋白排出量的变化、饮食等均有关系。故单独检测尿微量白蛋白、肌酐或尿素氮等均不能够为 AKI 的早期诊断提供有力证据。

血清 NGAL 与尿 NGAL、KIM-1 在腹腔注射庆大霉素 3d 后即有明显升高。其中,血清 NGAL 在给药 7d 后到达峰值,随后继续给药其浓度则呈下降趋势;尿液 NGAL、KIM-1 则随着给药时间的延长其浓度始终呈上升趋势,且均具有统计学意义。提示在急性肾损伤发生的早期即肾脏仅出现轻微病理变化时,机体就伴随有 NGAL 和 KIM-1 分泌与合成,且尿液 NGAL、KIM-1 浓度的升高情况可能与肾小管损伤的严重程度密切相关,与血清肌酐、尿素氮以及胱抑素 C 等传统生化指标比较,NGAL 和 KIM-1 反应急性肾损伤的速度更快更准确。这一结论与 Wasilewska A<sup>[21-24]</sup>等的研究结果相符。分析出现该研究结果的原因可能为:1) NGAL 是一种分泌蛋白,一般情况下在肾脏中的表达很微弱。然而当肾小管上皮细胞受到刺激时,NGAL 的表达出现上调,被早期的原始肾小管上皮细胞摄取,通过介导铁的转运从而加快原始肾上皮细胞的成熟<sup>[25]</sup>。另一方面,当肾小管发生损伤时,受损的肾小管上皮细胞能高表达 NGAL,从而诱导肾小管间质中浸润的中性粒细胞发生凋亡,以保护肾组织免受攻击<sup>[26]</sup>;2) 由于 KIM-1 是一种跨膜蛋白,在正常细胞中一般不表达。当肾小管上皮细胞受损时,KIM-1 的 mRNA 则迅速复制翻译成 KIM-1 蛋白,定位于受累的肾小管上皮细胞顶部,参与肾小管损伤的修复<sup>[27-28]</sup>,随后裂解释放到尿液中。故随着肾小管上皮细胞受损的数目以及严重程度的增加,尿液中 NGAL、KIM-1 的浓度均呈上升趋势。

综上所述,在 AKI 时,血、尿 NGAL 和 KIM-1 的表达水平均早于临床传统生化指标,表明这两种标志物可作为该类药物临床前使用的评价以及同一机制所引起的 AKI 的早期诊断。

## 参考文献

- [1]许丹,吕政,袁世炎.ICU患者急性肾损伤流行病学分析.[J]临床急诊杂志,2015,16(4):253-255.
- [2]王宁,陈海平,李均嬅.老年住院患者急性肾损伤病因及预后相关因素分析[J].实用老年医学,2012,26(1):61-65.
- [3]汪延辉,刘毅,吕吟秋,等.阿魏酸钠和硝苯地平对大鼠庆大霉素肾毒性的干预作用[J].中国中西医结合肾病杂志,2009,10(3):244-245.
- [4]Antoine DJ, Srivastava A, Pirmohamed M, et al. Statins inhibit aminoglycoside accumulation and cytotoxicity to renal proximal tubule cells[J]. Biochem Pharmacol,2010,79(4):647-654.
- [5]王飞,陆海英,张悦,等.庆大霉素诱导大鼠肾小管间质纤维化模型的建立[J].中国比较医学杂志,2008,18(9):60-64.



- [6] 吕宗舜. 肾病分类诊断彩色图谱[M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2010: 43-47.
- [7] 陈孝文, 江黎明, 叶峰. 急性肾功能衰竭[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 177-180.
- [8] Hariprasad D, Kumar M, Rani K, et al. Aminoglycoside induced nephrotoxicity: Molecular modeling studies of calreticul-ingentamycin complex. [J] Journal of Molecular Modeling, 2012, 18 (6) 2645-2652.
- [9] Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase[J]. J Biol Chem, 1993, 268(14) : 10425-10432.
- [10] 王宏刚, 管清聪, 张欣, 等. 肝硬化并发急性肾损伤的危险因素分析. [J]. 浙江临床医学, 2014, 5(1): 422-423.
- [11] Zhao C , Ozaeta P, Fishpaugh J , et al . Structural characterization of glycoprotein NGAL , an early predictive biomarker for acute kidney injury. [J]. Carbohydrate Research, 2010, 345(15): 2252-2261.
- [12] Olejniczak ET , Ruan Q , Ziemann RW , et al . Rapid determination of antigenic epitopes in human NGAL using NMR. [J] . Biopolymers, 2010, 93(7): 657-667.
- [13] Bolignano D, Donato V, Coppolino C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) as a marker of kidney damage[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 52(3): 595-605.
- [14] Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL): a new marker of kidney disease. [J]. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2008, 68(241): 89-94.
- [15] 张秋良, 蒋洪敏, 王霞平. NGAL 和 hs-CRP 在 2 型糖尿病早期肾病诊断的临床价值[J]. 实用预防医学, 2010, 21 (5) : 612-614.
- [16] Foster D, Lauver LS. When a diabetic foot ulcer results in amputation: a qualitative study of the lived experience of 15 patients[J]. Ostomy Wound Manage, 2014; 60(11): 16~22.
- [17] 孙林, 郭玮, 潘柏申, 等. 急性肾损伤相关标志物的研究进展. [J]. 中华检验医学杂志, 2014, 6(1): 425-429.
- [18] Basnakian A G. Netrin-1: a potential universal biomarker for acute kidney injury[J]. Article in Press Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 294(4): 729-730.
- [19] Foster D, Lauver LS. When a diabetic foot ulcer results in amputation: a qualitative study of the lived experience of 15 patients[J]. Ostomy Wound Manage, 2014; 60(11): 16~22
- [20] Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury [J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23(12): 2151-2157.
- [21] Zhou Y Z, Vaidya V, Brown R, et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. [J] Toxicological Sciences, 2008, 101( 1) : 159-170.
- [22] Rached E, Hoffmann D, Blumbach K, et al. Evaluation of putative biomarkers of nephrotoxicity after exposure to ochratoxin a in vivo and in vitro. [J] Toxicological Sciences, 2008, 103 (2) : 371-381.
- [23] Wasilewska A, Katarzyna T J, Debek W, et al. KIM-1 and NGAL: New markers of obstructive nephropathy. [J] Pediatric Nephrology, 2011, 26(4) 579-586.
- [24] 王秀红, 张 腾. NGAL 对脓毒血症患儿急性肾损伤早期诊断价值[J]. 实用预防医学, 2010, 21 (6) : 745-747.
- [25] Burne MJ, Rabb H. Pathophysiological contributions of fucosyltransferases in renal ischemia reperfusion injury[J]. J Immunol, 2002, 169(5): 2648-2652.
- [26] Abassi Z, Sagi O, Armaly Z, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin ( NGAL): a novel biomarker for acute kidney injury[J]. Harefuah, 2011, 150 (2) : 111-116, 207, 206.
- [27] Vaidya V, Ozer J, Dieterle F, et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of

kidney injury in preclinical biomarker qualification studies..[J]Nature Biotechnology,2010,28(5): 478-485.

[28]Li Y,Yang J,Dai C,et al.Role for integrin-linked kinase in mediating tubularepithelial to mesenchymal transition and renal interstitial fibrogenesis[J]. J Clin Invest, 2003, 112(4): 503-516.