

# 无创诊断肾纤维化的研究进展

欧三桃<sup>1,2</sup>, 毛海霞<sup>1,2</sup>

1. 西南医科大学附属医院 肾病内科(泸州 646000); 2. 四川省肾脏疾病临床医学研究中心(泸州 646000)

**【摘要】**肾纤维化(renal fibrosis, RF)是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)最主要的病理表现和共同的进展途径,与CKD的严重程度密切相关。目前诊断肾纤维化的金标准是肾穿刺活检,但其临床应用存在一定的局限性。除血、尿等特异分子标记物外,随着影像学技术尤其是特异放射性示踪剂标记的正电子发射断层显像技术等的发展,[68Ga] Ga-FAPI-04 PET/CT等无创手段诊断肾纤维化已成为目前研究热点。本文旨在将无创诊断肾纤维化手段的最新研究进展做一述评,以期为临床早期诊断肾纤维化提供参考。

**【关键词】**慢性肾脏病;肾纤维化;无创诊断;生物标志物;影像学技术

**【中图分类号】** R692

文献标志码 A

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.06.008

## Research progress in non-invasive diagnosis of renal fibrosis

OU Santao<sup>1,2</sup>, MAO Haixia<sup>1,2</sup>

1. Department of Nephrology, The Affiliated Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China;

2. Sichuan Clinical Research Center for Nephrology, Luzhou 646000, China

**【Abstract】** Renal fibrosis (RF) is the main pathological manifestation and common progression pathway of chronic kidney disease (CKD), closely related to the severity of CKD. At present, the gold standard for diagnosing renal fibrosis is renal biopsy, but its clinical application has certain limitations. In addition to specific blood and urine molecular markers, with the development of imaging technology, especially positron emission tomography technology labeled with specific radioactive tracers, the use of non-invasive methods such as [68Ga] Ga-FAPI-04P ET/CT to diagnose renal fibrosis has become a current research hotspot. The purpose of this article is to review the latest research progress of non-invasive diagnostic means of renal fibrosis, with the aim of providing reference for the early clinical diagnosis of renal fibrosis.

**【Key words】** Chronic kidney disease; Renal fibrosis; Non invasive diagnosis; Biomarkers; Imaging technology



**专家简介:**欧三桃,西南医科大学附属医院内科副主任、肾病内科主任,教授,主任医师,医学博士,硕士研究生导师,澳大利亚蒙那什大学访问学者。从事临床工作24年余,擅长各类肾脏疾病的临床诊治,长期从事慢性肾脏病的基础和临床研究。主持课题20余项,出版专著近10部,以第一作者或通信作者发表学术论文100余篇,SCI 23篇。四川省卫健委学术与技术带头人,四川省医学会肾病专委会副主任委员,

四川省国际医学交流促进会肾病专委会副主任委员,中关村肾病血液净化创新联盟理事。获四川省科技进步三等奖1项、四川省医学科技进步二等奖1项、全国卫生系统“青年岗位能手”、四川省医学会教学设计创新大赛一等奖、西南医科大学“金教鞭”奖。E-mail: ousantao@163.com

随着人类生活方式的改变,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)在全球的发病率逐渐升高,目前已成为世界人口死亡前十位的主要疾病之一<sup>[1]</sup>。肾纤维化(renal fibrosis, RF)是CKD最主要的病理表现和共同的进展途径,其严重程度与CKD预后紧密相关<sup>[2]</sup>。同时,RF是一种不可逆的改变,随CKD进展将逐渐发展成为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD),目前缺乏有效的治疗手段<sup>[3]</sup>。因此,早期、准确诊断RF对于延缓CKD进展至关重要。肾穿刺活检是诊断RF的金标准,可以准确直观地了解肾脏病理改变,但因其为侵入性有创操作,患者接受度不高。另外,基层医院普及率不足、部分患者存在肾穿刺禁忌、不能全面反映纤维化程度等影响因素导致肾穿刺活检在临床开展存在一定的局限性<sup>[4-5]</sup>,因此积极寻找诊断RF的无创手段十分重要。血液或尿液生物标志物可以无创地反映RF

**基金项目:**泸州市人民政府-西南医科大学科技战略合作项目(2021LZXNYD-J11)

**并列第一作者:**毛海霞, E-mail: 1245622086@qq.com

**引用本文:**欧三桃,毛海霞. 无创诊断肾纤维化的研究进展[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(2): 93-97. DOI: 10.3969/j.issn.502-506.2024.06.008.

进程以及作为相关治疗靶点,而影像学检查,比如:B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)以及正电子发射断层扫描/计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)等可以从宏观整体判断RF,近年已成为该领域研究的热点。本文旨在将无创诊断RF手段的最新研究进展做一述评,以期为临床早期诊断RF提供参考。

## 1 分子标记物

### 1.1 III型前胶原氨基末端肽

III型胶原作为RF的主要胶原纤维成分,其III型前胶原氨基末端肽(type 3 procollagen aminopeptides, PIIINP)可进入血液循环和尿液中。PIIINP的定量表达可反映III型胶原纤维的合成情况。研究发现CKD患者血清和尿液中PIIINP水平明显升高,且与肾间质纤维化的严重程度呈显著正相关<sup>[6]</sup>。多项临床以及基础研究表明尿III型前胶原氨基末端肽/肌酐比值(urinary PIIINP/creatinine ratio, uPIIINP/Cr)与血肌酐(serum creatine, Scr)、估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、RF程度等相关,有望成为诊断RF的工具<sup>[7-8]</sup>。目前血PIIINP在临床上已成为判断肝纤维化的指标,鉴于其在RF评估中的积极作用,血清及尿液PIIINP水平未来有望成为判断RF的生物学指标。

### 1.2 转化生长因子-β1

转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)作为关键的RF调节因子,当RF发生时,在肾组织及尿液中均表达升高<sup>[9]</sup>。研究发现CKD 1~4期患者血清和尿液中TGF-β1水平升高,且与eGFR呈负相关,与血清胱抑素C(cystatinC, CysC)、Scr和肾小管间质纤维化(tubulointerstitial fibrosis, TIF)面积呈正相关<sup>[10-11]</sup>。MANSOUR等<sup>[12]</sup>通过系统性评价14种生物标志物发现,TGF-β1与RF关系最为密切,相关系数达0.6,表明TGF-β1可用于早期识别RF的发生。因此,在大样本、多中心检测性能后,TGF-β1有望成为诊断RF的指标之一。

### 1.3 金属蛋白酶/组织金属蛋白酶抑制剂

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解主要取决于降解酶系,以金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)为主,而组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)可抑制MMPs对细胞外基质的降解。研究发现肾病患者血清中的MMPs/TIMPs与健康组无差异,而尿液中MMP-1、MMP-2、MMP-9/Scr和TIMP-1、TIMP-2/Scr升高,提示其可能是RF潜在的早期生物标志物<sup>[13]</sup>。多项研究发现RF患者血清和尿液中MMP-1、MMP-2、MMP-7、MMP-9、TIMP-1和TIMP-2水平升高,并与RF评分密切相关,

其表达可用于监测CKDRF的发展<sup>[14-15]</sup>。因此,血清及尿液中的MMPs/TIMPs水平可能与RF的发生发展密切相关。

### 1.4 肾损伤分子-1

肾损伤分子-1(kidney injury factor-1, KIM-1)是一种I型跨膜蛋白,主要参与肾小管的损伤和修复,尿液KIM-1是肾小管损伤的早期标志物<sup>[16]</sup>。研究表明,肾小管内KIM-1的表达与肾脏炎症和纤维化有关<sup>[17]</sup>。曹冰等<sup>[18]</sup>发现免疫球蛋白A肾病(immunoglobulin A nephropathy, IgAN)患者尿液中KIM-1水平升高,且与TIF程度呈正相关。NOGARE等<sup>[19]</sup>在肾移植患者肾脏及尿液中均发现KIM-1表达增高,提出尿液KIM-1可能是RF和肾小管萎缩的非侵入性生物标志物。KIM-1是肾小管损伤的标志物,但鉴于其与RF的关系,有望成为RF的诊断标志物之一。

### 1.5 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)与KIM-1类似,在受损的肾小管内表达,是急性肾损伤的标志之一。然而,在缺血再灌注损伤大鼠模型中,肾脏NGAL高表达,与血肌酐升高和RF发生相关<sup>[20]</sup>。CKD患者肾脏及尿液中也发现NGAL表达升高,与RF显著相关<sup>[21]</sup>。研究发现在特发性肾病综合征患儿和慢性肾小球肾炎患者中,血清及尿液NGAL升高,且与肾组织TIF程度相关,提出血清NGAL可能是准确反映间质纤维化变化的指标。上述研究均提示NGAL可作为预测肾小管损伤和间质纤维化的生物标志物。

### 1.6 单核细胞趋化蛋白1

单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein, MCP-1)作为炎症趋化因子,在RF进展中发挥重要作用。有研究<sup>[24-25]</sup>发现膀胱输尿管反流患儿和特发性膜性肾病患者尿液中MCP-1升高,提示其可能有助于肾损伤和RF的诊断和监测MOROZOVA等。MANSOUR等<sup>[12]</sup>在系统性评价报告中指出MCP-1诊断RF的AUC为0.66,与肾功能恶化高度相关。MCP-1可以检测I型糖尿病肾病的早期肾脏改变以及肾功能正常成人的早期肾间质纤维化<sup>[26]</sup>。在RF发生的早期即可检测到尿液中MCP-1的高表达,且与间质纤维化呈现显著相关性,表明MCP-1可能可作为RF的早期、敏感的无创生物标志物。

### 1.7 Klotho基因

Klotho基因是主要表达于肾脏的抗衰老基因,具有抗炎、抗纤维化等作用。在CKD患者肾脏中Klotho蛋白表达下调,且随纤维化程度加重逐渐降低<sup>[27]</sup>。白丹阳<sup>[28]</sup>在IgAN患者血清和尿液中检测到可溶性Klotho水平升高,且与肾小管萎缩和间质纤维化显著相关。CHO等<sup>[29]</sup>的研究发现可溶性Klotho蛋白可作为RF和

足细胞损伤的标志物。XIA等<sup>[30]</sup>提出 Klotho 蛋白不仅是肾脏疾病的生物标志物,还是从表观遗传干预 RF 的潜在目标。检测血清或尿液中的 Klotho 蛋白可能有助于肾脏疾病的早期诊断,靶向 Klotho 治疗有望改善肾间质纤维化。

### 1.8 微小 RNAs

肾脏组织中的微小 RNAs (micro RNA, miRNAs) 参与肾脏损伤修复、RF 的发生发展,具有组织特异性,在血液循环和体液中可被定量检测。研究证明 TGF- $\beta$  调节的 miRNA 家族 miR-21、miR-200 和 miR-29 可调节 RF,可能作为 RF 诊断的生物标志物<sup>[31]</sup>。VAHED等<sup>[32]</sup>发现肾移植患者尿液中 miR-21 和 miR-200b 可用于判断肾间质纤维化和肾小管萎缩。LV等<sup>[33]</sup>的研究结果显示 RF 患者尿外泌体 miR-29c 降低,而外泌体 miR-29c 和 miR-21 可以预测 RF 程度,且具有操作简单、成本低等特点。此外,miR-27b、miR-1228、miR-150、miR-130 和 miR-192 等也被研究可能用做预测 RF 程度生物标志物<sup>[34-36]</sup>。越来越多的 miRNAs 被证实与 RF 相关,表明 miRNAs 是一类具有研究前景的生物标志物,尤其在尿外泌体中。

### 1.9 其他新型生物标志物

无创性生物标志物在评估 RF 中具有重要价值,潜在新型生物标志物逐渐进入研究队列,如血清人附睾蛋白 4 (serum human epididymal Protein 4, HE4)、B 细胞淋巴瘤 / 白血病-3 (Bcl-3) 骨膜素、半乳糖凝集素 3 (galectin, Gal-3)、尿 CXC 趋化因子配体 16 (CXC chemokine ligand 16, CXCL 16) 和内皮抑素、尿代谢产物、尿肽、尿波形蛋白、血浆凝血酶敏感蛋白和 WNT1 诱导信号通路蛋白 1 等<sup>[37-41]</sup>。

综上所述,多项研究发现以 PIINP、TGF- $\beta$ 、NGAL 等为主的多种 RF 相关的血、尿生物标志物,其中 PIINP 已被用于临床肝纤维化的诊断生物标志物。检测血、尿生物标志物具有成本低、标本易收集、操作简单等优点,且可反应早期 RF 病变。尽管目前越来越多的生物标志物被发现,但缺乏系统性的研究,尚无临床公认的生物标志物,血、尿生物标志物从研究走向临床仍需较长时间。

## 2 影像学技术

### 2.1 超声弹性成像

超声弹性成像 (ultrasonic elastography, UE) 使用准静态或动态的方法,通过施加刺激以引起组织应变来获得图像,并根据长度变化测量回弹,组织弹性与硬度成反比<sup>[42]</sup>。肾小球硬化和肾小管间质纤维化与肾实质弹性下降密切相关<sup>[43]</sup>。CUI等<sup>[44]</sup>研究表明虚拟触摸量化 (virtual touching quantification, VTQ) 可定量评估组织弹性,并指出 VTQ 值 > 1.67 m/sec 为肾皮质轻度纤维化

的诊断指标,为 RF 的临床诊断提供了新的参考。GAO等<sup>[45]</sup>通过测定肾移植患者肾脏硬度,发现肾脏弹性可反映肾皮质纤维化的严重程度。GUO等<sup>[46]</sup>发现肾脏弹性指标剪切波速度 (shear wave velocity, SWV) 与 CKD 的 eGFR、Scr、尿素氮水平相关,但不能预测 CKD 的不同阶段。而 LIN等<sup>[43]</sup>通过多变量分析,在调整各种因素后表明肾脏弹性仅与蛋白尿相关,并提出这可能是肾脏弹性与早期 RF 的可能联系。WANG等<sup>[47]</sup>的研究表明 SWV 与任何纤维化病理指标以及 CKD 分期均无相关性。除了 RF,肾脏弹性还受到一系列因素的影响,包括组织灌注、肾小管或间质压力以及组织各向异性等<sup>[48]</sup>。UE 诊断 RF 具有易操作、成本低等优点,但操作易受组织干扰,诊断灵敏度低,且与操作人员的技术水平有很大关系。且由于 UE 在诊断 RF 方面呈现矛盾的结果,其在该领域的临床应用对 RF 的诊断作用还需要进一步深入地研究。

### 2.2 磁共振成像

传统的磁共振成像 (magnetic resonance Imaging, MRI) 不适用于组织纤维化病变成像,含造影剂的 MRI 不适于肾功能不全患者。近年研究发现,新兴不含造影剂的功能磁共振 (functional magnetic resonance Imaging, fMRI) 可通过评估肾脏的组织灌注、组织氧合、肾间质弥散等反映 RF 情况,主要包括弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI)、弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI)、血氧水平依赖成像 (blood oxygen level dependent imaging, BOLD) 和磁共振弹性成像 (magnetic resonance elastography, MRE)<sup>[49]</sup>。fMRI 可以显示 RF 的两个主要病理特征:肾脏硬度和毛细血管减少,其中 DWI 可在一定程度上反映 RF 的严重程度<sup>[50]</sup>。fMRI 成像结果会受到血流动力学以及一些结构因素的影响,因此对 RF 的诊断价值尚不明确,还需进一步地研究<sup>[48]</sup>。MRI 通过评估肾脏硬度和血流信号诊断 RF 成为目前研究热点,但其易受血流动力学及周围结构干扰,且缺乏多中心、大样本的研究,对 RF 的诊断价值仍不明确。

### 2.3 计算机断层扫描以及正电子发射计算机断层显像

计算机断层扫描 (computer tomography, CT) 以及增强 CT 鲜少用于 RF 的诊断,原因有光束硬化引起的尺寸依赖性伪影、造影剂对肾脏的损害、肾脏积水等<sup>[51]</sup>。COHEN等<sup>[52]</sup>对接受过 CT 的非人类灵长类动物进行研究,发现根据体型校正后的肾皮质平均 CT Hounsfield 单位与肾实质纤维化呈显著正相关,ROC 曲线下面积为 0.93。PET/CT 所用的放射性示踪剂不仅可提供肾功能参数,还可以评估肾实质中的各种病理生理过程,比如:炎症、组织损伤、RF 等<sup>[53]</sup>。FAP 在成人正常器官中几乎不表达,但在组织重塑部位 (纤维化、关节炎、肿瘤等) 中显著上调,可识别激活的胶原蛋白合成<sup>[54]</sup>,

[68Ga] Ga-FAPI-04 PET/CT 所使用的成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein, FAP) 抑制剂 [68Ga] Ga-FAPI-04, 可特异性地追踪反应纤维化的 FAP, 被证明是一种有前途的判断器官纤维化的新成像示踪剂。[68Ga] Ga-FAPI-04 PET/CT 在肿瘤、骨关节炎、肝纤维化等疾病诊断中均有应用, 也开始在 RF 评估中应用。本研究团队通过对肾活检患者进行 [68Ga] Ga-FAPI-04 PET/CT 成像, 发现几乎所有 RF 患者肾脏都有放射性摄取, 且摄取值随纤维化程度加重而升高, 提示 [68Ga] Ga-FAPI-04 PET/CT 成像可灵敏、早期的反映 RF<sup>[55]</sup>。在进一步扩大临床样本后, 肾脏 SUV<sub>max</sub> 诊断 RF 的曲线下面积为 0.9467<sup>[56]</sup>。CONEN 等<sup>[57]</sup> 通过比较 3 种不同的放射性示踪剂, 发现肾实质 [68Ga] Ga-FAPI 摄取与 GFR 呈显著负相关, 与其他两种示踪剂则无明显相关性, 进一步验证了 [68Ga] Ga-FAPI 对 RF 的诊断价值。本团队在腺嘌呤诱导的 CKD 大鼠模型中, 也发现早期 CKD 大鼠肾脏 FAPI 摄取增加, 且随时间进展逐渐增多, 与 RF 程度成正比, 证明 [68Ga] Ga-FAPI-04 PET/CT 显像能快速、无创地诊断 RF, 并判断其严重程度<sup>[58]</sup>。[68Ga] Ga-FAPI-04 PET/CT 不仅可评估 RF, 在诊断肝纤维化、肺纤维化等纤维化病变中均具有显著价值<sup>[59-60]</sup>。随着 [68Ga] Ga-FAPI-04 PET/CT 成像的普及, 有望成为无创定量评估 RF 的新诊断工具。

### 3 小结与展望

肾穿刺活检是诊断 RF 的金标准, 可以准确直观地了解肾脏病理改变, 但因其为侵入性有创操作, 在临床开展存在一定的局限性, 因此积极寻找诊断 RF 的无创手段十分重要。血清及尿液生物标志物可灵敏、微观地反映 RF 状态, 也可作为干预 RF 的靶标, 具有收集简便、价格低廉的优点, 但易受到各种相关因素的干扰。影像学技术可宏观、快速反应 RF, 尤其 [68Ga] Ga-FAPI-04 PET/CT 可将 PET 图像提供的代谢信息和 CT 图像的解剖定位相结合, 其使用的 FAP 抑制剂可特异追踪反应纤维化的 FAP, 避免了超声以及磁共振的操作干扰, 对于 RF 患者的早期诊断、治疗及病情监测均具有重要意义。未来, [68Ga] Ga-FAPI-04 PET/CT 显像有望成为诊断 RF 病变的有效手段。

### 4 参考文献

[1] CHEN TK, KNICELY DH, GRAMS ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review[J]. JAMA, 2019, 322(13): 1294-1304.  
[2] BERCHTOLD L, FRIEDLI I, VALLÉE JP, et al. Diagnosis and assessment of renal fibrosis: the state of the art[J]. Swiss Med Wkly, 2017, 147: w14442.  
[3] TAN HL, YAP JQ, QIAN Q. Acute kidney injury: tubular markers and risk for chronic kidney disease and end-stage kidney failure[J]. Blood Purif, 2016, 41(1-3): 144-150.

[4] BANDARI J, FULLER TW, et al. Renal biopsy for medical renal disease: indications and contraindications[J]. Can J Urol, 2016, 23(1): 8121-8126.  
[5] WHITTIER WL, KORBET SM. Renal biopsy: update[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2004, 13(6): 661-665.  
[6] SOYLEMEZOGLU O, WILD G, DALLEY AJ, et al. Urinary and serum type III collagen: markers of renal fibrosis[J]. Nephrol Dial Transplant, 1997, 12(9): 1883-1889.  
[7] THANABOONNIPAT C, SUTAYATRAM S, BURANAKARL C, et al. Renal shear wave elastography and urinary procollagen type III amino-terminal propeptide (uPIIINP) in feline chronic kidney disease[J]. BMC Vet Res, 2019, 15(1): 54.  
[8] THANABOONNIPAT C, SUTAYATRAM S, BURANAKARL C, et al. Renal ultrasonographic shear-wave elastography and urinary procollagen type III amino-terminal propeptide in chronic kidney disease dogs[J]. Vet World, 2020, 13(9): 1955-1965.  
[9] MENG XM, NIKOLIC-PATERSON DJ, LAN HY. TGF- $\beta$ : the master regulator of fibrosis[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12: 325-338.  
[10] 张增海, 李桂英, 张美莲, 等. 慢性肾脏病患者血清、尿液转化生长因子 $\beta_1$ 与肾功能的关系[J]. 国外医学(医学地理分册), 2012, 33(2): 120-122.  
[11] 林永强, 陈恬恬, 王超超, 等. 慢性肾脏病患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、TGF- $\beta_1$ 与肾小管间质纤维化及疾病进展的关系[J]. 中华全科医学, 2021, 19(11): 1868-1871, 1978.  
[12] MANSOUR SG, PUTHUMANA J, COCA SG, et al. Biomarkers for the detection of renal fibrosis and prediction of renal outcomes: a systematic review[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 72.  
[13] BIENIAŚ B, SIKORA P. Urinary metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases as potential early biomarkers for renal fibrosis in children with nephrotic syndrome[J]. Medicine, 2018, 97(8): e9964.  
[14] BIENIAŚ 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.  
[15] LIU Z, TAN RJ, LIU YH. The many faces of matrix metalloproteinase-7 in kidney diseases[J]. Biomolecules, 2020, 10(6): 960.  
[16] MORESCO RN, BOCHI GV, STEIN CS, et al. Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease[J]. Clin Chim Acta, 2018, 487: 15-21.  
[17] VAN TIMMEREN MM, VAN DEN HEUVEL MC, BAILLY V, et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease[J]. J Pathol, 2007, 212(2): 209-217.  
[18] 曹冰, 刘颖, 张静, 等. 尿肾损伤分子-1在IgA肾病临床评估中的意义[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(8): 88-93.  
[19] NOGARE AL, VERONESE FV, CARPIO VN, et al. Kidney injury molecule-1 expression in human kidney transplants with interstitial fibrosis and tubular atrophy[J]. BMC Nephrol, 2015, 16: 19.  
[20] SAITO H, TANAKA T, TANAKA S, et al. Persistent expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and M2 macrophage markers and chronic fibrosis after acute kidney injury[J]. Physiol Rep, 2018, 6(10): e13707.  
[21] NAKAGAWA S, NISHIHARA K, MIYATA H, et al. Molecular markers of tubulointerstitial fibrosis and tubular cell damage in patients with chronic kidney disease[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0136994.  
[22] BIENIAŚ B, ZAJĄCZKOWSKA M, BORZEĆKA H, et al. Early markers of tubulointerstitial fibrosis in children with idiopathic nephrotic syndrome: preliminary report[J]. Medicine, 2015, 94(42): e1746.  
[23] KRAYDASCHENKO OV, ABRAMOV AV, DOLINNAYA MA. [ROLE OF BIOMARKERS IN ESTIMATION OF RENAL TUBULOIDINTERSTITIAL TISSUE DAMAGE IN PATIENTS

- WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS]. *Lik Sprava*. 2015 Apr-Jun; (3-4):61-65. Russian.
- [24] MOROZOVA O, MOROZOV D, PERVOUCHINE D, *et al*. Urinary biomarkers of latent inflammation and fibrosis in children with vesicoureteral reflux[J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(4): 603-610.
- [25] ZHENG S, ZHAO ZH, LIU ZJ, *et al*. Changes of urinary monocyte chemotactic protein 1 and epidermal growth factor and their correlations with clinicopathology in idiopathic membranous nephropathy patients[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2020, 100(16): 1230-1234.
- [26] WANG XL, LIESKE JC, ALEXANDER MP, *et al*. Tubulointerstitial fibrosis of living donor kidneys associates with urinary monocyte chemoattractant protein 1[J]. *Am J Nephrol*, 2016, 43(6): 454-459.
- [27] 刘曼, 刘春, 刘刚. IgA肾病患者肾组织Klotho蛋白与肾纤维化的关系[J]. *吉林医学*, 2019, 40(12): 2701-2704.
- [28] 白丹阳. 血清、尿klotho蛋白浓度与原发IgA肾病病情严重程度及预后相关性研究[D]. 西安: 西安医学院, 2019.
- [29] CHO NJ, HAN DJ, LEE JH, *et al*. Soluble klotho as a marker of renal fibrosis and podocyte injuries in human kidneys[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194617.
- [30] XIA JK, CAO WS. Epigenetic modifications of Klotho expression in kidney diseases[J]. *J Mol Med*, 2021, 99(5): 581-592.
- [31] PATEL V, NOUREDDINE L. MicroRNAs and fibrosis[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2012, 21(4): 410-416.
- [32] ZUNUNI VAHED S, OMIDI Y, ARDALAN M, *et al*. Dysregulation of urinary miR-21 and miR-200b associated with interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) in renal transplant recipients[J]. *Clin Biochem*, 2017, 50(1-2): 32-39.
- [33] LV CY, DING WJ, WANG YL, *et al*. A PEG-based method for the isolation of urinary exosomes and its application in renal fibrosis diagnostics using cargo miR-29c and miR-21 analysis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(5): 973-982.
- [34] CONSERVA F, BAROZZINO M, PESCE F, *et al*. Urinary miRNA-27b-3p and miRNA-1228-3p correlate with the progression of Kidney Fibrosis in Diabetic Nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11357.
- [35] SOLÉ C, MOLINÉ T, VIDAL M, *et al*. An exosomal urinary miRNA signature for early diagnosis of renal fibrosis in lupus nephritis[J]. *Cells*, 2019, 8(8): 773.
- [36] LV C, ZHOU YH, WU C, *et al*. The changes in miR-130b levels in human serum and the correlation with the severity of diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(7): 717-724.
- [37] WAN JX, WANG YH, CAI GR, *et al*. Elevated serum concentrations of HE4 as a novel biomarker of disease severity and renal fibrosis in kidney disease[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42): 67748-67759.
- [38] CHEN R, WANG LS, LIU SH, *et al*. Bcl-3 is a novel biomarker of renal fibrosis in chronic kidney disease[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(57): 97206-97216.
- [39] HWANG JH, LEE JP, KIM CT, *et al*. Urinary periostin excretion predicts renal outcome in IgA nephropathy[J]. *Am J Nephrol*, 2016, 44(6): 481-492.
- [40] OU SM, TSAI MT, CHEN HY, *et al*. Identification of galectin-3 as potential biomarkers for renal fibrosis by RNA-sequencing and clinicopathologic findings of kidney biopsy[J]. *Front Med*, 2021, 8: 748225.
- [41] SALIB M, GIRERD S, GIRERD N, *et al*. Serum markers of fibrosis, cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients: the AURORA trial[J]. *Clin Res Cardiol*, 2022, 111(6): 614-626.
- [42] LUKENDA V, MIKOLASEVIC I, RACKI S, *et al*. Transient elastography: a new noninvasive diagnostic tool for assessment of chronic allograft nephropathy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(7): 1435-1440.
- [43] LIN HYH, LEE YL, LIN KD, *et al*. Association of renal elasticity and renal function progression in patients with chronic kidney disease evaluated by real-time ultrasound elastography[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43303.
- [44] CUI GH, YANG Z, ZHANG WX, *et al*. Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging for the clinicopathological typing of renal fibrosis[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(1): 233-235.
- [45] GAO J, WEITZEL W, RUBIN JM, *et al*. Renal transplant elasticity ultrasound imaging: correlation between normalized strain and renal cortical fibrosis[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(9): 1536-1542.
- [46] GUO LH, XU HX, FU HJ, *et al*. Acoustic radiation force impulse imaging for noninvasive evaluation of renal parenchyma elasticity: preliminary findings[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68925.
- [47] WANG L, XIA P, LV K, *et al*. Assessment of renal tissue elasticity by acoustic radiation force impulse quantification with histopathological correlation: preliminary experience in chronic kidney disease[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(7): 1694-1699.
- [48] JIANG K, FERGUSON CM, LERMAN LO. Noninvasive assessment of renal fibrosis by magnetic resonance imaging and ultrasound techniques[J]. *Transl Res*, 2019, 209: 105-120.
- [49] 张炯, 刘志红. 多参数磁共振影像在评估肾脏纤维化中的应用[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2018, 27(6): 555-559.
- [50] 马小梅, 和建伟, 常飞霞, 等. 慢性肾病磁共振功能成像研究进展[J]. *磁共振成像*, 2020, 11(10): 950-953.
- [51] CARAIANI C, PETRESC B, DONG Y, *et al*. Contraindications and adverse effects in abdominal imaging[J]. *Med Ultrason*, 2019, 21(4): 456-463.
- [52] COHEN EP, OLSON JD, TOOZE JA, *et al*. Detection and quantification of renal fibrosis by computerized tomography[J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0228626.
- [53] WERNER RA, POMPER MG, BUCK AK, *et al*. SPECT and PET radiotracers in renal imaging[J]. *Semin Nucl Med*, 2022, 52(4): 406-418.
- [54] TILLMANN J, HOFFMANN D, HABBABA Y, *et al*. Fibroblast activation protein alpha expression identifies activated fibroblasts after myocardial infarction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 87: 194-203.
- [55] ZHOU Y, HE J, CHEN Y. <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT imaging in a patient with thyroiditis[J]. *Endocrine*, 2021, 73(2): 485-486.
- [56] 周玥, 黄越熙, 黄奕琳, 等. <sup>68</sup>Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT在评估肾纤维化疾病中的应用价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(12): 727-731.
- [57] CONEN P, PENNETTA F, DENDL K, *et al*. <sup>68</sup>Ga[Ga]-FAPI uptake correlates with the state of chronic kidney disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(10): 3365-3372.
- [58] MAO HX, CHEN LM, WU WH, *et al*. Noninvasive assessment of renal fibrosis of chronic kidney disease in rats by <sup>68</sup>Ga[Ga]-FAPI-04 small animal PET/CT and biomarkers[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(5): 2714-2725.
- [59] ZHAO L, GU JW, FU KL, *et al*. <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT in assessment of liver nodules in a cirrhotic patient[J]. *Clin Nucl Med*, 2020, 45(10): e430-e432.
- [60] PAN QQ, LUO YP, ZHANG W. Idiopathic retroperitoneal fibrosis with intense uptake of <sup>68</sup>Ga-fibroblast activation protein inhibitor and <sup>18</sup>F-FDG[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(2): 175-176.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2024-01-30,修回日期:2024-06-27)