

·综述·

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2019.11.04

运动性急性肾损伤与新型肾功能生物标志物

李 方, 曹建民*

(北京体育大学 运动人体科学学院, 运动生物化学教研室, 北京 100084)

摘要 大强度运动中, 非创伤性急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 经常发生, 表现为血尿、蛋白尿、血红蛋白尿等。一般认为, 中低程度的运动性急性肾损伤是可逆的, 可完全恢复。但动物实验与人类研究均发现, 严重的运动性肾损伤会导致“功能性”急性肾损伤发展为“结构性”急性肾损伤, 并增加慢性肾病的风险。运动性急性肾损伤对机体的潜在健康威胁已引起国内外相关领域学者的广泛关注。血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 和尿量作为肾功能的传统经典标志物, 不能特异性反映早期肾损伤, 而新型肾损伤标志物可进一步明确损伤的位置及严重程度。在运动领域, 利用新型生物标志物进行无创性检查, 识别早期运动性急性肾损伤非常必要。本文综述了反映肾小球或肾小管损伤、细胞周期停滞和肾损伤修复的新型生物标志物, 着重论述了尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL) 和肾损伤分子-1 (KIM-1) 与肾功能的关系, 以及长时间耐力运动、急性运动和高强度间歇阻力运动 3 种运动形式对肾功能的影响, 旨在引起重视, 精准识别风险, 及时进行早干预。

关键词 运动; 急性肾损伤 (AKI); 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL); 肾损伤分子-1 (KIM-1); 新型肾生物标志物

中图分类号 G804.7

Exercise-induced Acute Kidney Injury and Novel Renal Function Biomarkers

LI Fang, CAO Jian-Min*

(Sport Biochemistry Department, Sport Science College, Beijing Sport University, Beijing 100084, China)

Abstract Non-traumatic acute kidney injury (AKI) occurs frequently in high-intensity exercises, manifesting as hematuria, albuminuria, hemoglobin urine and so on. It is generally believed that the medium and low degree of exercise AKI is reversible and can be completely recovered. However, both animal experiments and human studies have found that severe exercise-induced kidney injury can lead to the development of “functional” AKI to “structural” AKI, and increase the risk of chronic kidney diseases. The potential health threat of exercise-induced AKI to the individual has attracted extensive attention of scholars in related fields. The classical biomarkers for kidney function, such as serum creatinine and urinary outputs, lack specificity for damage to kidneys, while novel urinary kidney injury markers may provide insight into the location and severity of injury. Timely and non-invasive diagnosis of kidney injuries are necessary in sports. In this article, we review novel biomarkers reflecting glomerular or tubular damages, cell cycle arrest and renal injury repair, focusing on the relationship between urinary NGAL/KIM-1 and renal function, as well as the risk of long-term endurance exercises, acute exercise and high intensity intermittent resistance exercise on renal functions, aiming at evoking a universal

收稿日期: 2019-05-21; 修回日期: 2019-06-30; 接受日期: 2019-07-01

北京体育大学自主课题 (No.2018XS006)

* 通讯作者 010-62989584; E-mail: bsucaojianmin@aliyun.com

Accepted: May 21, 2019; Revised: June 30, 2019; Accepted: July 1, 2019

Supported by Beijing Sport University Independent Project (No.2018XS006)

* Corresponding author Tel: 010-62989584; E-mail: bsucaojianmin@aliyun.com

attention to early and precision intervention of exercise-induced AKI.

Key words exercise; acute kidney injury (AKI); neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL); kidney injury molecule 1 (KIM-1); novel kidney biomarkers

科学的适度的运动可改善代谢,有益于身体健康。然而,不科学或未经专业指导的运动可能带来健康风险。运动后出现的“类病理性”急性肾损伤及其对机体的潜在健康威胁已引起国内外相关领域学者的广泛关注。

1 运动性急性肾损伤概述

大强度运动中,非创伤性急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 经常发生,表现为血尿、蛋白尿和血红蛋白尿等,其发生机制复杂:(1)运动及恢复过程中,肾血液动力学紊乱:交感神经系统活动增强,血管收缩因子血管紧张素 II 和血管加压素分泌增加,使肾血流量减少,最终导致肾小管缺血性损伤^[1]。(2)肌肉过度疲劳导致横纹肌溶解症,进而通过氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、血管收缩和肾小管阻塞等方式对肾产生多种不良反应。(3)热应激:长时间大强度运动期间,核心体温升高,引起热应激,进而导致肾小管损伤。此外,其他因素,例如年龄、脱水、遗传性肌病、使用非甾体类抗炎药、酗酒和使用兴奋剂,环境温度高等,均可能增加运动期间的急性肾损伤风险。

2 急性肾损伤生物标志物

临床上,通过尿量减少(如尿量 $< 0.5 \text{ mL/kg/h}$,持续 6 h)或血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 增加(如 48 h 内,增加 $\geq 26.5 \text{ }\mu\text{mol/L}$)来诊断急性肾损伤,但并不适合于诊断早期运动性急性肾损伤。Scr 作为肾功能减退的晚期标志物,在诊断肾损伤早期阶段缺乏敏感性和特异性,无法准确反映肾小球、肾小管或间质损伤^[2]。此外,Scr 受年龄、性别、肌肉质量和新陈代谢、饮食习惯、药物和水合状态等多种非肾组织因素的影响,不适合于判断早期肾损伤。

随着基因组学、转录组学和蛋白质组学技术发展,最近发现的 AKI 生物标志物可大致分为 3 类,肾小球功能标志物:如反映肾小球滤过功能的低分子量蛋白质;肾小管损伤标志物:如在肾小管细胞损伤后释放到尿液中的酶;炎症介质:由肾细胞释放,或炎症细胞浸润。

2.1 NGAL 与肾小管损伤

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白

(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) 也称为人嗜中性粒细胞脂质运载蛋白或脂质运载蛋白 2。NGAL 是急性肾损伤的早期标志物。人 NGAL 是与中性粒细胞明胶酶共价结合的 25 kD 蛋白质,最初在人嗜中性粒细胞中发现。NGAL 是一种铁转运蛋白,由胚胎输尿管芽分泌,调节原始间充质细胞,即肾小管上皮祖细胞^[3]。Mishra 等对肾缺血再灌注损伤大鼠和顺铂诱导的肾损伤小鼠的肾进行全基因组分析,首次鉴定尿 NGAL 作为缺血性肾损伤的早期生物标志物,NGAL 主要由肾小管在应激状态下产生^[4, 5]。肾小管损伤后,细胞内应激和蛋白质过载导致 NGAL 过表达,肾小管重吸收减少,血/尿 NGAL 浓度增加^[6]。肾 Ngal-Luc2/mC 成像显示,肾 Ngal-Luc2/mC 与肾小管应激呈现灵敏、快速、剂量依赖性、可逆、器官和细胞特异性关系,其定量平行于尿 NGAL^[7]。以尿 NGAL $> 203.8 \text{ ng/mL}$ 为临界值,预测脓毒症急性肾损伤灵敏度为 89%,特异性为 75%^[8]。

NGAL 的增加来源于肾远端单位 NGAL 合成增加和近端肾小管重吸收减少。正常状态下,远端肾单位可表达微量 NGAL,由肾小球过滤、近端小管重吸收,血/尿 NGAL 浓度较低,一般小于 20 ng/mL 。肾损伤时,肾远端单位髓袢粗段小管和集合管细胞中,NGAL 表达迅速上调^[9, 10],NGAL mRNA 表达水平可升高 1 000 多倍,表现为尿/血 NGAL 急剧升高^[11]。肾损伤 2 h 即可检测到 NGAL,6 h 左右即可达到峰值并保持不变,5 d 后开始下降^[5, 12]。NGAL 可早于 RIFLE 标准 48 h 诊断急性肾损伤^[13]。此外,肾损伤发生时,近端肾小管重吸收功能受损,进一步增加了尿 NGAL 浓度。Kuwabara 等^[14]显示,在糖尿病、肾小球肾炎和间质性肾炎的小鼠实验模型中,NGAL 升高源于近端小管中的重吸收受损。

2.2 KIM-1 与肾小管损伤

肾损伤分子-1 (kidney injury molecule 1, KIM-1) 是近端肾小管损伤的特异性和敏感性生物标志物。KIM-1 是 1 型跨膜糖蛋白,它有跨膜结构域和胞内结合域。目前,已知 2 种人同源 KIM-1 蛋白,即 KIM-1a 和 KIM-1b。KIM-1a 异构体缺乏酪氨酸激酶磷酸化基序,主要在肝中表达。KIM-1b 含有酪氨酸磷酸化的信号蛋白,在肾组织中表达^[15]。KIM-1 最

初是在缺血/再灌注致急性肾功能衰竭的模型中被发现^[16]。健康人和啮齿动物的肾小管几乎检测不到 KIM-1。缺血再灌注损伤^[16]后,KIM-1 分泌表达紊乱,在受损和再生近端小管上皮细胞显著上调^[16, 17],其上调在对缺血、缺氧和毒性极为敏感的外髓质层 S3 段更为显著。KIM-1 蛋白主要定位于细胞顶端膜。大量可溶性 KIM-1 通过金属蛋白酶依赖过程,从细胞表面脱落到细胞外空间,释放到肾小管腔,并进一步流入尿液^[18],最终随尿液排出^[19, 20]。因此,尿 KIM-1 升高可能是由于金属蛋白酶依赖性过程的脱落增加或肾 KIM-1 合成增加。KIM-1 脱落可能由胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和 P38 丝裂原活化蛋白激酶(P38 mitogen-activated protein kinases, P38MAPKs)介导。

在缺血性损伤中,尿 KIM-1 水平与肾损伤程度呈正相关。10 min 缺血引起的肾损伤即可检测到尿 KIM-1,而在 10 或 20 min 缺血引起的肾损伤模型中,却未能检测到血肌酐、总蛋白质等常规生物标志物的变化^[21]。尿 KIM-1 水平与肾组织学损伤的严

重程度一致,是预测潜在肾小管损伤的可靠因子^[22]。有研究^[8]表明,以 KIM-1> 7.3 ng/mL 为临界值,预测毒脓症急性肾损伤具有 96%的灵敏度和 61%的特异性。

2.3 其他生物标志物与肾损伤

其他新型生物标志物,例如,胱抑素 C(cystatin C, Cys C)、 α_1 微球蛋白 (α_1 -microglobulin, α_1 MG)和 β_2 微球蛋白 (β_2 -microglobulin, β_2 MG)属于肾小球功能标志物;肝型脂肪酸结合蛋白 (liver-type fatty acid-binding protein, L-FABP)、白细胞介素 18(interleukin -18, IL-18)、N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶 (N-acetyl- β -D-glucosaminidase, NAG)属于肾小管损伤标志物; α -/ π -GST、胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (insulin-like growth factor-binding protein 7, IGFBP7)和金属蛋白酶组织抑制剂-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2, TIMP-2)细胞周期停滞标志物;反映肾修复能力的人软骨糖蛋白 39 (YKL-40)和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)等,正如 Table 1 所示。

Table 1 Properties of biomarkers of AKI

Types	Biomarkers	Sources	Site of expression	Functions
Functional	CysC ^[26]	Urine	Nucleated cell	13 kD, reabsorbed and metabolized in the PT
	α_1 MG	Serum	Hepatocytes, lymphocytes	33 kD, reabsorbed and metabolized in the PT
	β_2 MG	Serum	Lymphocytes, Most nucleated cells	11.8 kD, reabsorbed and metabolized in the PT
	NGAL ^[5, 12]	Urine, Serum	All nucleated cells. Leucocytes, loop of Henle and collecting ducts	25 kD, upregulated in ischemic and toxic kidney tubular injury
	KIM-1 ^[17]	Urine	KIM-1a: renal; KIM-1b: liver	38.7 kD, upregulated in tubular injury
Tubular injury	L-FABP	Urine	PT, liver, small intestine, pancreas	15 kD, upregulated during ischemia reperfusion injury
	IL-18 ^[27]	Urine, Serum	PT, mononuclear cells, macrophages, fibroblasts	18 kD, upregulated during ischemic kidney injury and is proinflammatory
	NAG	Urine	Several tissues (liver, brain, spleen etc.). Kidney; PT	140 kD, proximal tubular lysosomal enzyme, not filtered
Cell cycle arrest	α -/ π -GST	Urine	α -GST: PT; π -GST: DT	47-51 kD, cytoplasmic enzymes; increased after kidney tubular injury
	TIMP-2 ^[28]	Urine	All epithelial cells; Kidney tubular epithelial cells	24.5 kD, stimulates p27 expression
Recovery	YKL-40 ^[29]	Urine	Kidney tubular epithelial cells	40 kD, play an important role in cell protection and repair in recovery
	MCP-1 ^[30]	Urine	Kidney tubular epithelial cells	8-10 kD, necessary for macrophage recruitment and healing after ischemia-reperfusion injury

DT: distal tubule; PT: proximal tubule

Cys C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,被肾小球过滤,在近曲小管被吸收和降解,不返回血液。若肾小球滤过功能障碍,血清 Cys C 水平出现异常^[23]。Cys C 和清蛋白都是通过巨蛋白促进的细胞内吞作用在近端肾小管重吸收。蛋白尿的存在可能竞争性地抑制 Cys C 的重吸收,蛋白尿可能也增加其他生物标志物,例如 NGAL、L-FABP、 α 1MG 和 β 2MG 在尿中的含量。IL-18 是由受损近端肾小管的吞噬细胞产生的,由胱天蛋白酶 1 激活,IL-18 是 IL-1 家族的促炎细胞因子,介导缺血性近端肾小管损伤,伴随炎症反应,并在肾缺血性损伤后

排泄到尿液中。IL-18 具有与 MCP-1 类似的预测急性肾损伤能力,敏感性比 NGAL 较差。最近研究表明,IGFBP 和 TIMP-2 是 G₁ 细胞周期停滞诱导物,是急性肾损伤的关键机制,尿 TIMP2·IGFBP7 是急性肾损伤的有效预测因子^[24]。NAG 是广泛表达的溶酶体酶,负责糖蛋白的分解,缺血再灌注损伤、高血压或接触肾毒性药物后,尿 NAG 浓度异常^[25]。YKL-40 在细胞保护和修复中发挥重要作用,尤其是在从急性肾损伤恢复中,MCP-1 有助于缺血再灌注损伤后巨噬细胞募集和愈合 (Fig.1)。

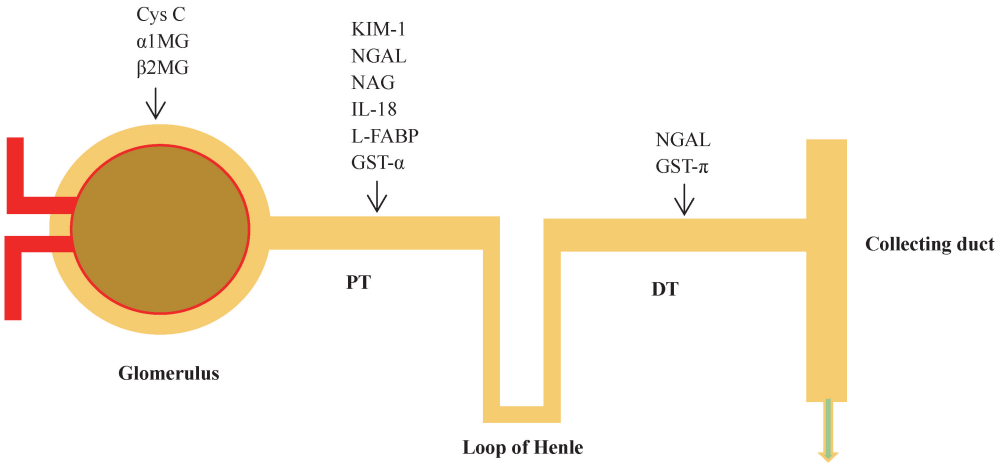


Fig.1 Nephron segment-specific biomarkers of kidney injuries These biomarkers of kidney damage can be utilized to delineate the nature, magnitude and site of injury based on their specificity

3 不同运动项目与肾生物标志物

3.1 长时间耐力运动对肾功能的影响

长时间或超长时间耐力项目运动可能对肾造成一定程度的负面影响。马拉松、超级马拉松、公路自行车赛和铁人三项等运动项目,是长时间极限耐力运动项目的典型代表,其参赛人数屡创新高。在一项对 22 名平均年龄 44 岁的马拉松选手的研究中^[31],82%的人运动后即刻 Scr 水平比基线值增加 1.5~3 倍。73%的人运动后尿沉渣显微镜观察表明出现肾小管损伤。另一项参加 100 km 超级马拉松人群的研究中^[32],85% (22 名) 参赛者被诊断为急性肾损伤。Machado 等^[33]对耐力自行车运动员运动后的尿 NGAL 定量分析,发现耐力自行车运动员在没有临床症状,肌酐、尿素和肾小球滤过率也未见显著变化的情况下,尿 NGAL 显著升高,表明运动员可能对耐力训练出现了一定的代谢适应,但不排除其潜在肾损伤风险。在另一项对 16 名高水平男运动员的研究中,运动员参加了 60 km 的超马拉松比

赛后,其血/尿 NGAL 和尿 NGAL/肌酐比率显著增加,表明超长距离跑可能导致了肾功能异常反应^[34]。在大众健身人群中,最近的研究^[31]表明,马拉松运动后,跑步者尿 NGAL 在运动后显著增加,23%跑步者尿 NGAL 水平大于 90 ng/mL,接近危重病人(如肝肾综合征患者或心血管病患者手术后即刻)水平,表明其存在肾实质损伤,且主要是肾小管损伤。此外,在细胞保护和修复中发挥重要作用的 YKL-40 和 MCP-1,在运动后 24 h 内出现显著升高,表明其由于受伤而触发级联修复过程。

3.2 急性运动对肾功能的影响

与长时间运动相比,急性运动后脱水、炎症和氧化应激水平相对较低,急性运动对肾功能的影响相对较低。一般情况下,久坐不动的人偶尔进行一次剧烈运动,或不做热身的单次运动都叫做急性运动。Bongers 等^[35]首次比较了急性运动和长时间运动对健康成年人肾功能的影响,并首次用尿 CysC 和渗透压纠正尿生物标志物水合状态变化。该研究中,35 名健康成年男性分别进行 30 min 急性运动和 150

min 长时间运动。结果表明,急性运动和长时间运动均可能与肾损伤有关。与长时间运动相比,急性运动后肾损伤生物标志物水平较低。

急性运动中,运动应激引起的肾损伤主要影响远端肾小管。Bongers 等^[36]比较了急性单次运动与连续 3 d 重复性运动后肾功能的差异,单次和重复性运动后的尿 NGAL 浓度增加,校正的尿 KIM1 水平在单次急性运动和重复运动之后均未有显著变化,表明急性运动不会引起近端肾小管的暂时性损伤。相关动物研究^[37]也证明,大鼠进行急性运动停止后 2 h、6 h 和 96 h,肾远端小管细胞凋亡显著增加,而在近端小管未检测到凋亡细胞,远端肾小管细胞凋亡的增加,可能是由于短暂的肾缺血以及远端肾小管细胞中血管紧张素 II 受体 1 型和 2 型的表达增加所致。此外,肾缺血性损伤后,远端肾小管中凋亡细胞显著增加^[38]。

但也有研究与此结果不一致。在一项针对业余健身者的研究^[39]中,受试者接受了 Bruce 分级跑运动,短时间运动后即出现 KIM-1 的显著升高,尿 NGAL 未见显著变化。其原因可能在于,在短时间的高强度极限运动中,近端肾小管高度运转导致暂时性功能紊乱,而由于运动时间较短,远端肾小管未出现脱水 and 缺血等情况,因此尿 NGAL 未出现显著变化。

3.3 高强度间歇阻力训练对肾功能的影响

高强度区间阻力训练 (high-intensity interval resistance training, HIIRT) 也会在一定程度上影响肾功能。高强度间歇训练已成为近年来发展最快的运动项目之一,因为其较短锻炼时间即可带来传统锻炼的益处,非常适合现代人的生活方式。HIIT 通常由次最大-最大强度的重复训练组成,间歇休息或低强度练习。高强度区间阻力训练将 HIIT 的益处与抗阻训练作用结合起来,是一种越来越受欢迎的训练方式。目前,抗阻运动对肾功能影响的前瞻性研究较少,但有抗阻运动导致急性肾损伤的病例报告,包括严重的透析依赖性急性肾损伤和高强度阻力运动后的急性肾小管坏死^[40]。单次高强度阻力训练会导致微量清蛋白尿和肾小管损伤生物标志物显著升高,提示其出现肌肉和肾损伤^[41]。持续 4 min 单次 HIIRT 导致肌肉和肾损伤的生物标志物的显著增加,运动强度与尿 NGAL 和微量清蛋白尿之间存在正相关关系。

4 运动性肾损伤的潜在风险

运动后出现肾损伤生物标志物的显著变化和运

动后出现的“类病理性”损伤现象并未引起人们的足够重视,但其对人体的直接和潜在健康威胁不容忽视。一般认为,中低程度的运动性急性肾损伤是可完全恢复的,虽然运动性急性肾损伤出现临床症状情况较少,但确实存在。运动可增加活动肌肉的血液灌注,但减少内脏和肾血流量,运动期间肾的低灌注是一个生理过程。而临床上,它是肾氮质血症前期的重要标志,肾长期低灌注导致急性肾小管坏死,而“功能性”急性肾损伤发展为“结构性”急性肾损伤^[1]。运动中重复性急性肾损伤若得不到充分的修复,则存在纤维化或从急性肾损伤发展为慢性肾损伤的潜在风险。有研究^[42]表明,在 100 km 和 56 km 马拉松赛后的第 2 天,以及 90 km 马拉松赛后的几天内,静息状态下肾生物标志物异常持续存在,更长时间和距离的超级马拉松赛会导致更严重的肾损伤。运动性急性肾损伤的患者肾组织活检结果表明,均出现肾小管坏死^[43]。据估计,横纹肌溶解症患者中有 4%~33% 出现急性肾损伤^[44],即使横纹肌溶解症状明显消退,由其导致的急性肾损伤仍会改变肾组织的结构,例如纤维化和肾小球硬化,从而使慢性肾病的风险增加^[45, 46]。陆军新兵、矿工和在较高温度下进行高强度训练的男子均发现有急性肾损伤。一般而言,热应激诱导的急性肾损伤能够完全恢复,但在一项研究中,约 10% 热应激诱导的急性肾损伤继续发展为慢性间质性肾炎^[47]。

5 问题与展望

进行规律中等强度运动对健康的益处众所周知。它降低胰岛素抵抗、代谢综合征和 2 型糖尿病的风险,并有效防止其他慢性病。但进行剧烈和高强度运动却可能带来健康风险,训练不足或久坐不动的人群尤为如此。进行长时间耐力运动、急性运动、高强度间歇抗阻训练等均可导致肾损伤生物标志物的显著升高,甚至造成不可逆的肾损伤。运动性急性肾损伤仍然受到了越来越多的关注和重视,新型生物标志物可定量描述损伤程度,能在细胞损伤、肾功能紊乱和出现临床症状之间提供干预或治疗的窗口。但相关研究由于研究对象的规模、运动时间和强度、随访时间等因素差异造成某些研究结果仍然存在矛盾。未来的研究可以集中在更具体反映肾功能的生物标志物上,精准识别风险,及早干预,尽量避免减少损伤。对于运动性急性肾损伤高风险的个体,应尽量避免大强度运动。大强度运动必须在专业监督下以适当的方式逐步进行,运动后

应充分恢复。相信随着研究的深入,运动性急性肾损伤发生发展机制的探讨将逐渐清晰,其可为运动人群中相关损伤的预防和治疗提供更好的方向与思路。

参考文献 (References)

[1] Wołyniec W, Kasprowicz K, Rita-Tkachenko P, *et al.* Biochemical markers of renal hypoperfusion, hemoconcentration, and proteinuria after extreme physical exercise [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, **55**(5)pii: E154

[2] van Duijl TT, Ruhaak LR, de Fijter JW, *et al.* Kidney injury biomarkers in an academic hospital setting: where are we now? [J]. *Clin Biochem Rev*, 2019, **40**(2): 79-97

[3] Khawaja S, Jafri L, Siddiqui I, *et al.* The utility of neutrophil gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients [J]. *Biomark Res*, 2019, **7**: 4

[4] Shang W, Wang Z. The update of NGAL in acute kidney injury [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2017, **18**(12): 1211-1217

[5] Mishra J, Ma Q, Prada A, *et al.* Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**(10): 2534-2543

[6] Cuartero M, Betbesé AJ, Núñez K, *et al.* Does whole-blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin stratify acute kidney injury in critically ill patients? [J]. *Dis Markers*, 2019, **2019**: 8480925

[7] Paragas N, Qiu A, Zhang Q, *et al.* The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time [J]. *Nat Med*, 2011, **17**(2): 216-222

[8] Fan H, Zhao Y, Sun M, *et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule-1, N-acetyl-β-D-glucosaminidase levels and mortality risk in septic patients with acute kidney injury [J]. *Arch Med Sci*, 2018, **14**(6): 1381-1386

[9] Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, *et al.* Biomarkers in acute kidney injury- pathophysiological basis and clinical performance [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, **219**(3): 554-572

[10] Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, **438**: 350-357

[11] Siddappa PK, Kochhar R, Sarotra P, *et al.* Neutrophil gelatinase - associated lipocalin: An early biomarker for predicting acute kidney injury and severity in patients with acute pancreatitis [J]. *JGH Open*, 2018, **3**(2): 105-110

[12] Soto K, Papoila AL, Coelho S, *et al.* Plasma NGAL for the diagnosis of AKI in patients admitted from the emergency department setting [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, **8**(12): 2053-2063

[13] Segawa H, Hatta T, Kawasaki Y, *et al.* The utility of urinary NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) as a prognostic marker for initiating acute hemoperfusion therapy [J]. *Nihon Toseki Igakkai Zasshi*, 2014, **47**(8): 487-491

[14] Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, *et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons [J]. *Kidney Int*, 2009, **75**(3): 285-294

[15] Yin C, Wang N. Kidney injury molecule-1 in kidney disease [J]. *Ren Fail*, 2016, **38**(10): 1567-1573

[16] Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, *et al.* Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury [J]. *J Biol Chem*, 1998, **273**(7): 4135-4142

[17] Han WK, Bailly V, Abichandani R, *et al.* Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal

proximal tubule injury [J]. *Kidney Int*, 2002, **62**(1): 237-244

[18] Song J, Yu J, Prayogo GW, *et al.* Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology [J]. *Am J Transl Res*, 2019, **11**(3): 1219-1229

[19] Bailly V, Zhang Z, Meier W, *et al.* Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration [J]. *J Biol Chem*, 2002, **277**(42): 39739-39748

[20] Lim AI, Tang SC, Lai KN, *et al.* Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of tubular epithelial cells? [J]. *J Cell Physiol*, 2013, **228**(5): 917-924

[21] Sabbisetti VS, Ito K, Wang C, *et al.* Novel assays for detection of urinary KIM-1 in mouse models of kidney injury [J]. *Toxicol Sci*, 2013, **131**(1): 13-25

[22] Cai J, Jiao X, Luo W, *et al.* Kidney injury molecule-1 expression predicts structural damage and outcome in histological acute tubular injury [J]. *Ren Fail*, 2019, **41**(1): 80-87

[23] Qian T, Tian L, Li Y, *et al.* Value of the combined examination of Cys-C and HbA1c for diagnosis of early renal injury in pediatric diabetes [J]. *Exp Ther Med*, 2017, **13**(2): 515-518

[24] Jia HM, Huang LF, Zheng Y, *et al.* Diagnostic value of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor binding protein 7 for acute kidney injury: a meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2017, **21**(1): 77

[25] Uwaezuoke SN, Ayuk AC, Muoneke VU, *et al.* Chronic kidney disease in children: Using novel biomarkers as predictors of disease [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2018, **29**(4): 775-784

[26] Mingels A, Jacobs L, Kleijnen V, *et al.* Cystatin C a marker for renal function after exercise [J]. *Int J Sports Med*, 2009, **30**(9): 668-671

[27] Dinarello CA. Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases [J]. *Semin Nephrol*, 2007, **27**(1): 98-114

[28] Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, *et al.* Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2013, **17**(1): R25

[29] Keskin GS, Helvacı Ö, Yayla Ç, *et al.* Relationship between plasma YKL-40 levels and endothelial dysfunction in chronic kidney disease [J]. *Turk J Med Sci*, 2019, **49**(1): 139-146

[30] 梁洁. EGF/MCP-1 对梗阻性急性肾损伤修复机制研究 [D]. 广州医科大学 (Liang J. The repairing mechanism of EGF and MCP-1 to the acute renal injury caused by obstruction [D]. Guangzhou Medical University), 2014

[31] Mansour SG, Verma G, Pata RW, *et al.* Kidney injury and repair biomarkers in marathon runners [J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, **70**(2): 252-261

[32] Kao WF, Hou SK, Chiu YH, *et al.* Effects of 100-km ultramarathon on acute kidney injury [J]. *Clin J Sport Med*, 2015, **25**(1): 49-54

[33] Machado JCQ, Volpe CMO, Vasconcellos LS, *et al.* Quantification of NGAL in urine of endurance cycling athletes [J]. *J Phys Act Health*, 2018, **15**(9): 679-682

[34] Lippi G, Sanchis-Gomar F, Salvagno GL, *et al.* Variation of serum and urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) after strenuous physical exercise [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, **50**(9): 1585-1589

[35] Bongers CCWG, Alsady M, Nijenhuis T, *et al.* Impact of acute versus prolonged exercise and dehydration on kidney function and injury [J]. *Physiol Rep*, 2018, **6**(11): e13734

[36] Bongers CCWG, Alsady M, Nijenhuis T, *et al.* Impact of acute versus repetitive moderate intensity endurance exercise on kidney injury markers [J]. *Physiol Rep*, 2017, **5**(24).pii: e13544

[37] Podhorska-Okolow M, Dziegiel P, Gomulkiewicz A, *et al.* Exercise-induced apoptosis in rat kidney is mediated by both angiotensin II AT1 and AT2 receptors [J]. *Histol Histopathol*, 2006, **21**(5): 459-466

[38] Oberbauer R, Schwarz C, Regele HM, *et al.* Regulation of renal tubular cell apoptosis and proliferation after ischemic injury to a solitary kidney [J]. *J Lab Clin Med*, 2001, **138**(5): 343-351

[39] Wołyniec W, Ratkowski W, Urbański R, *et al.* Urinary kidney injury molecule-1 but not urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin is increased after short maximal exercise [J]. *Nephron*, 2018, **138**(1): 29-34

[40] Bhakthavatsalam RK, Venu G, Raju PK, *et al.* White collar rhabdomyolysis with acute kidney injury [J]. *Indian J Nephrol*, 2016, **26**(6): 449-451

[41] Spada TC, Silva JMRD, Francisco LS, *et al.* High intensity resistance training causes muscle damage and increases biomarkers of acute kidney injury in healthy individuals [J]. *PLoS One*, 2018, **13**(11): e0205791

[42] Hoffman MD, Weiss RH. Does acute kidney injury from an ultramarathon increase the risk for greater subsequent injury? [J]. *Clin J Sport Med*, 2016, **26**(5): 417-422

[43] Hodgson LE, Walter E, Venn RM, *et al.* Acute kidney injury associated with endurance events—is it a cause for concern? A systematic review [J]. *BMJ Open Sport Exerc Med*, 2017, **3**(1): e000093

[44] Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis [J]. *Intern Emerg Med*, 2007, **2**(3): 210-218

[45] Wen X, Peng Z, Kellum JA. Pathogenesis of acute kidney injury: effects of remote tissue damage on the kidney [J]. *Contrib Nephrol*, 2011, **174**: 129-137

[46] Belliere J, Casemayou A, Ducasse L, *et al.* Specific macrophage subtypes influence the progression of rhabdomyolysis-induced kidney injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, **26**(6): 1363-1377

[47] Kew MC, Abrahams C, Seftor HC. Chronic interstitial nephritis as a consequence of heatstroke [J]. *Q J Med*, 1970, **39**(154): 189-199