

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.019

综 述

Klotho 在急性肾损伤进展至慢性肾脏病中作用的研究进展

陈曦,陈月,刘其锋综述 郁丽霞审校



基金项目: 2025 年度江苏省医学检验重点实验室项目(JSKLM-Y-2025-04); 2023 年苏州市卫生青年骨干人才

“全国导师制”项目(Qngg2023048); 昆山市开发区医疗卫生项目(KSKFQYLWS2023009)

作者单位: 215300 江苏昆山, 南京医科大学姑苏学院昆山市第一人民医院(陈曦、刘其锋、郁丽霞);

215300 江苏昆山, 江苏大学附属昆山医院肾脏内科(陈月、刘其锋、郁丽霞)

通信作者: 郁丽霞 E-mail: xiaoyu21@ hotmail.com

【摘 要】 急性肾损伤(AKI) 是引起慢性肾脏病(CKD) 的一个独立危险因素, 相当一部分 AKI 患者会出现慢性化病变, 最终进展至 CKD, 这已经成为亟待关注的公共卫生问题。AKI 进展至 CKD 的机制复杂, 有效干预手段有限。因此, 探索 AKI 慢性化的诊治新靶点是改善 AKI 长期预后的关键。Klotho 是一种肾脏保护蛋白, 研究证实, Klotho 缺乏显著加速了 AKI 的慢性化病程, 而靶向 Klotho 的干预策略, 可通过抗炎、抗氧化、调控细胞周期阻滞与衰老、改善脂代谢及拮抗肾脏纤维化等保护效应, 抑制 AKI 的慢性化进程。因此, Klotho 有可能成为缓解 AKI 慢性化的一个潜在诊治靶点。文章就 Klotho 在缓解 AKI 向 CKD 进展中的机制及转化应用价值进行综述。

【关键词】 急性肾损伤; 慢性肾脏病; Klotho; 肾纤维化; 作用机制

【中图分类号】 R692 【文献标识码】 A

Research progress of Klotho in the progression of acute kidney injury to chronic kidney disease Chen Xi*, Chen Yue, Liu Qifeng, Yu Lixia.* Gusu School, Nanjing Medical University, The First People's Hospital of Kunshan, Jiangsu, Kunshan 215300, China

Funding program: Jiangsu Key Laboratory of Medical Science and Laboratory Medicine Project in 2025 (JSKLM-Y-2025-04); Suzhou Health Young Backbone Talents "National Mentorship" Program in 2023 (Qngg2023048); Kunshan Development Zone Medical and Health Project (KSKFQYLWS2023009)

Corresponding author: Yu Lixia E-mail: xiaoyu21@ hotmail.com

【Abstract】 Acute kidney injury (AKI) is an independent risk factor for chronic kidney disease (CKD). A considerable amount of patients develop chronic pathological changes, eventually resulting in CKD. There are complex mechanisms underlying AKI-to-CKD transition, and effective interventions remain limited. Therefore, to explore new therapeutic targets is the key to improving the long-term prognosis of AKI. Klotho is a well-known renoprotective protein. Studies have confirmed that the deficiency of Klotho accelerates AKI-to-CKD progression, whereas interventions targeting Klotho may alleviate this process through multiple mechanisms, including anti-inflammatory, antioxidant, anti-senescent, metabolic and anti-fibrotic effects. Therefore, Klotho may serve as a potential target for the diagnosis and treatment of AKI-to-CKD transition. This review focuses on the mechanisms of Klotho in attenuating the AKI-to-CKD progression and discusses its translational application value.

【Key words】 Acute kidney injury; Chronic kidney disease; Klotho; Renal fibrosis; Mechanism

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI) 是由多种病因导致的肾功能在短时间内急剧下降的一组临床综合征。通常其肾功能损伤会随着肾小管上皮细胞(tubular epithelial cells, TECs) 的修复而恢复, 然而, 仍有部分 AKI 患者发生慢性化转变, 最终进展至慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)。研究表明, 与非 AKI 患者比较, AKI 一旦发生, 无论其病程长短, 其进展至 CKD 的风险均显著增加^[1-2]。目前在抑制 AKI 的慢性化方面, 有效干预手段十分有限, 探索新的抑制 AKI 向 CKD 转化的诊治靶点, 已成为当前研究的热点与挑战之一。Klotho 蛋白是一

种主要由 TECs 合成的抗衰老蛋白, 能发挥多重肾脏保护作用。研究表明, AKI 伴随的肾脏损伤会降低血清 Klotho 的水平, 而 Klotho 的减少又加重了肾组织损伤和临床症状; 相反, Klotho 水平上升能保护 AKI 肾功能, 并延缓 AKI 向 CKD 转化^[3]。本课题组近期的研究表明, 与高 Klotho 水平的 AKI 患者比较, 低水平的 AKI 患者 3 个月内进展至 CKD 的风险增加 1.6 倍^[4]。这提示 Klotho 的缺乏是推动 AKI 进展至 CKD 的一个重要因素, 也是改善 AKI 慢性化的一个重要干预靶点。文章就 Klotho 蛋白在 AKI 进展至 CKD 中的作用机制及应用价值进行综述。

Klotho 概述

1.1 Klotho 的结构与生物学作用 Klotho 蛋白于 1997 年在小鼠中被发现,被鉴定为抗衰老蛋白,其在肾脏中广泛表达,其中在远曲小管中表达最多,在肾小球、足细胞、肾血管中也有表达。Klotho 家族包括 α -Klotho、 β -Klotho 与 γ -Klotho 等 3 种异构体,其中最主要的功能类型为 α -Klotho(本文统称为 Klotho)。Klotho 包括膜型和可溶性形式,膜型 Klotho 是一种单次跨膜蛋白,主要作为成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor 23,FGF23)信号的辅助受体,参与调节磷酸盐、钙和维生素 D 的代谢。可溶性 Klotho(soluble Klotho,sKlotho)主要来源于 2 种途径:一是 Klotho 基因选择性剪接形成分泌型蛋白,二是膜型 Klotho 经蛋白酶切释放胞外结构域。sKlotho 是 Klotho 的主要功能类型,可通过旁分泌、内分泌的方式,进入血液等体液中,发挥一系列生物学作用。

1.2 Klotho 与肾脏病的关系 作为肾脏保护蛋白,Klotho 本身具有抗氧化、抗炎、调节自噬、减轻凋亡、改善脂质代谢与抗纤维化等多重保护作用,维持肾脏结构完整、减轻肾功能损伤;此外,Klotho 对于心脏、脑疾病也显示出保护效应^[5]。研究显示,多种肾脏疾病,如 AKI、CKD、糖尿病肾病等,均可伴随 Klotho 合成或分泌异常,共同表现为 Klotho 水平的下降,而 Klotho 的下降又进一步加重了肾脏损伤,恶化肾功能,促进肾脏疾病的进展。因此,Klotho 缺乏与肾脏疾病包括 AKI 和 CKD 的发生发展有关^[3,6]。

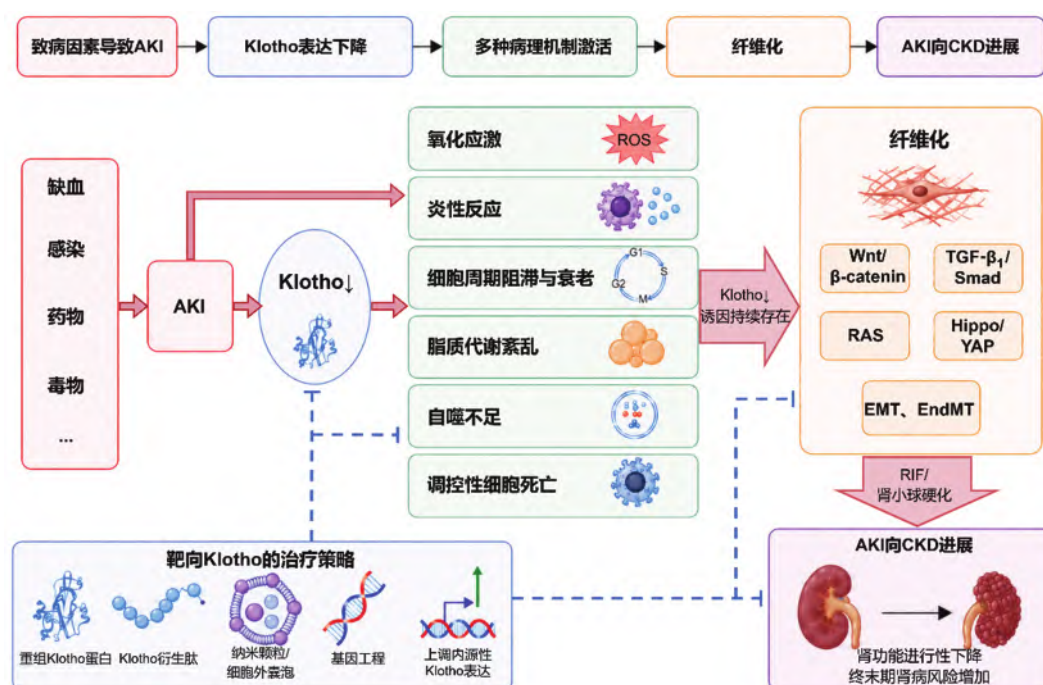
1.3 Klotho 在 AKI 进展至 CKD 中的作用 现有研究证据提示,Klotho 可能是缓解 AKI 慢性化及改善 AKI 肾脏预后的一个

新的诊治靶点。早期研究已经观察到 Klotho 在 AKI 早期即出现下降,并且给予外源性 Klotho 可以减轻肾脏损伤。Shi 等^[3]在此基础上建立了双侧肾缺血再灌注(ischemia-reperfusion injury,IRI)及单肾切除后对侧肾 IRI 2 种 AKI 后 CKD 动物模型,探讨了 Klotho 在 AKI 向 CKD 转归中的作用。结果发现,在上述 2 种模型中,Klotho 表达缺陷会进一步加重肾脏损伤及间质纤维化,而 Klotho 过表达则显著缓解以上改变;同样,无论是造模后立即或延迟给予 Klotho 蛋白治疗,均抑制了 AKI 后肾脏纤维化的进展^[6]。临床研究同样显示,AKI 患者血 Klotho 水平越低,其后期进展至 CKD 的风险也就越高^[4,7]。这些研究结果提示 Klotho 的缺乏促进了 AKI 慢性化进程。

Klotho 延缓 AKI 向 CKD 转化的主要机制

AKI 向 CKD 进展的机制较为复杂。AKI 起始后的氧化应激、炎症反应、细胞周期阻滞与衰老、脂质代谢紊乱、自噬、调控性细胞死亡等因素发挥重要始动作用,这些因素的持续活化最终引起肾脏纤维化,共同促进 AKI 后 CKD 的发生发展。现有的研究证实,Klotho 通过多种机制靶向以上病理生理过程,抑制 AKI 进展至 CKD,见图 1。

2.1 对抗氧化应激 多种急性损伤因素,尤其是缺血性损伤,可导致肾组织活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生过多与清除障碍,从而诱发氧化应激。持续性氧化应激可放大炎症反应和纤维化反应,参与 AKI 向 CKD 转化^[8]。在 IRI 及叶酸诱导的 AKI 模型中,肾脏 Klotho 表达显著下降,线粒体功能受损,氧化应激及肾脏纤维化明显加重;而上调肾脏 Klotho 水平可抑制氧化应激,改善线粒体功能,延缓 AKI 后纤维化进程^[9-10]。这



注: AKI,急性肾损伤; CKD,慢性肾脏病; ROS,活性氧; Wnt,Wnt 信号通路; TGF- β_1 ,转化生长因子 β_1 ; Smads,Smad 蛋白; RAS,肾素-血管紧张素系统; YAP,Yes 相关蛋白; EMT,上皮-间质转分化; EndMT,内皮-间质转分化; RIF,肾间质纤维化。图片由 Adobe Photoshop 软件制作。

图 1 Klotho 在 AKI 进展至 CKD 中的作用

些研究表明 Klotho 通过缓解氧化应激抑制 AKI 向 CKD 进展。

在分子机制层面 Klotho 主要通过如下机制减少 ROS 生成和促进 ROS 清除发挥抗氧化作用: (1) 抑制 Wnt/ β -catenin 通路。Wnt 信号通路的过度活化参与介导 IRI 中的线粒体损伤,与 ROS 增加有关^[11]。Miao 等^[10]验证了 Klotho 与 Wnt 配体 Wnt9a 相互作用,并削弱其与共受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 (low-density lipoprotein receptor-related protein 6 ,LRP6) 的结合,这种结合抑制了 LRP6 磷酸化与 β -catenin 核转位,由此恢复线粒体生物发生和呼吸链相关分子的表达,减少了线粒体 ROS 的产生。(2) 激活叉头框 O 转录因子 (Forkhead box O ,FoxO) 通路。FoxO 是抗氧化应激的转录因子家族。研究显示,在造影剂诱导的 AKI (contrast-induced AKI ,CI-AKI) 模型中, Klotho 可上调 FoxO3 表达及核转位,上调 B 细胞淋巴瘤-2 相互作用蛋白 3 (Bcl-2 interacting protein 3 ,BNIP3) 表达, BNIP3 可促进线粒体自噬,减少线粒体 ROS 的生成^[12]。(3) 激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2 ,Nrf2) 通路。Nrf2 可在氧化应激条件下入核,激活抗氧化反应元件的转录,促进一系列抗氧化因子的表达。Klotho 可以直接上调 Nrf2 的表达水平,同时激活 PI3K/Akt 信号通路促进 Nrf2 核转位,增加了下游抗氧化酶的表达^[13-14]。

2.2 抑制炎症反应 AKI 后存在持续性炎症反应,主要表现为炎性细胞的浸润和炎性因子的释放,参与了 AKI 向 CKD 的转归^[15]。核因子 κ B (nuclear factor kappa B ,NF- κ B) 及 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 ,NLRP3) 是体内重要的炎症通路。临床研究发现,在 AKI 患者中,以上通路的标志性炎性因子水平与肾脏不良预后呈正相关,提示这 2 条炎症通路的活化可能与 AKI 向 CKD 的进展密切相关^[16]。NF- κ B 是经典促炎转录因子,可介导 IL-6、肿瘤坏死因子 α 等炎性因子转录; NLRP3 炎性小体激活后可促进 IL-1 β 和 IL-18 成熟释放,进一步放大炎症反应。在 AKI 慢性化模型中,靶向抑制以上通路可显著改善炎症反应损伤与间质纤维化,缓解 AKI 向 CKD 进展^[17-18]。

Klotho 抑制 AKI 慢性化的一个重要机制在于双重抑制 NF- κ B 及 NLRP3 介导的炎症反应。(1) 通过多种机制抑制 NF- κ B 通路: ① 靶向 p65 亚基。在脂多糖 (lipopolysaccharide ,LPS) 诱导的炎症 AKI 模型中发现, Klotho 抑制 IKK 活性,减少细胞内 I κ B 磷酸化及降解,从而抑制 p65 的磷酸化与核转位,抑制炎症反应与纤维化基因转录^[19]。② 下调 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4 ,TLR4) 水平。TLR4 的活化会引起 I κ B α 减少并促进 NF- κ B 入核,因此, TLR4 的活化是导致 NF- κ B 活化的关键上游事件。Klotho 可与 TLR4 特异性结合,通过去糖基化作用促进其水解,从而下调 TLR4 水平并抑制下游 NF- κ B 通路激活^[20]。(2) 抑制 NLRP3 炎性小体的活化: NLRP3 炎性小体经典通路的活化依赖上游 NF- κ B 的激活。在 CI-AKI 动物模型中发现, Klotho 通过抑制 NF- κ B 的磷酸化,削弱了其对 NLRP3 表达的上调作用^[21]。此外, Klotho 还通过促进巨噬细胞从促炎的 M1 型向抗炎修复的 M2 型极化,从而减少促炎因子的释放,减轻炎症反应^[22]。

2.3 缓解细胞周期阻滞与衰老 AKI 后肾小管上皮细胞修复依赖细胞周期的有序推进,该过程受到多个检查点严格约束,持续性损伤可通过抑制周期蛋白 (cyclin) - 周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase ,CDK) 复合物活性,触发细胞周期阻滞。已有研究在 AKI 后 CKD 模型中观察到 G2/M 期细胞阻滞可加重肾间质纤维化,解除 G2/M 期阻滞可减轻纤维化,证明持续存在的细胞周期阻滞会促进 AKI 向 CKD 进展^[23]。

Klotho 本身是一种抗衰老蛋白, Klotho 缺乏与细胞衰老、细胞周期异常密切相关。现有研究表明, Klotho 可能通过多种机制缓解肾小管细胞周期阻滞和衰老。(1) 靶向 Wnt/ β -catenin 通路: Wnt/ β -catenin 通路异常激活可促进肾小管细胞周期阻滞与细胞衰老。Sato 等^[24]在单侧输尿管梗阻 (unilateral ureteral obstruction ,UUO) 模型中发现 Wnt3a 使细胞 Cyclin B1/Cyclin D1 比值升高,并诱导促纤维化因子表达,而 Klotho 能缓解以上改变,缓解 G2/M 期阻滞。在 IRI 模型中,亦发现 Klotho 与 Wnt9a 相互作用,并抑制下游 LRP6 磷酸化与 β -catenin 核转位,同时减少衰老标志物表达并改善肾功能^[10]。(2) 调控 p53/p21 通路: DNA 损伤可激活 p53, p53 激活 p21 的转录,导致多种 CDK 活性下降并引发细胞周期暂停。Liu 等^[25]在 UUO 模型中发现, Klotho 水平升高伴随 p53 降低,并促进 CDK1 和 Cyclin B1 表达,从而减轻 G2/M 阻滞,抑制肾纤维化;而干扰 Klotho 表达则可消除其对 G2/M 阻滞和纤维化的改善作用。(3) 调控 p16/视网膜母细胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein ,Rb) 通路: p16 可直接抑制 CDK4、CDK6 活化,从而阻止 Rb 磷酸化失活,阻断 G1/S 期转换,加重肾组织衰老及纤维化,而敲低 p16 后则缓解了以上病理过程,因此 p16/Rb 通路同样参与调控细胞周期阻滞与衰老^[26]。在慢性肾损伤模型中存在 p16 表达水平的升高,而恢复 Klotho 表达不仅可降低 p16 的水平,也由此减轻细胞周期阻滞与衰老相关组织损伤^[27]。

2.4 改善脂质代谢 脂质代谢紊乱在 AKI 向 CKD 转变中发挥重要作用,靶向脂质代谢改善 AKI 后慢性化已成为近年来的研究热点之一。TECs 代谢活跃,对能量需求高,其中线粒体脂肪酸氧化 (fatty acid oxidation ,FAO) 是其主要能量来源。AKI 后 TECs 容易发生脂质代谢紊乱、FAO 下调,研究表明, AKI 背景下长期的 FAO 抑制会导致脂质积累、炎症反应和纤维化,推动 AKI 向 CKD 进展^[28]。

PPAR α 是调控脂质代谢的关键核受体转录因子,能够促进 FAO 相关代谢酶的转录,维持细胞能量供给,并降低脂毒性。在 IRI 相关 AKI 后 CKD 模型中,发现上调 PPAR α 可增加多种代谢酶的转录,改善细胞脂质代谢,并发挥减轻氧化应激、凋亡及纤维化的作用^[29]。Li 等^[9]合成了负载 Klotho 质粒的纳米颗粒,在单侧 IRI、叶酸诱导的 2 种 AKI 后 CKD 动物模型,以及缺氧复氧的细胞模型中,发现靶向给予 Klotho 质粒可增加肉碱棕榈酰转移酶 2、酰基辅酶 A 氧化酶等 FAO 相关酶的表达,同时减轻了氧化应激、细胞凋亡与肾脏纤维化,而加入 PPAR α 拮抗剂可部分消除 Klotho 的这些作用。靶向给予 Klotho 质粒可在动物与细胞模型中观察到 p38 和 JNK 磷酸化受到抑制,作者结合既往研究,提出这可能是 Klotho 上调 PPAR α 的一个潜在

机制。

脂肪酸动员是脂滴中甘油三酯经脂解释放脂肪酸的过程。甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)负责催化脂滴中的甘油三酯水解为甘油二酯与脂肪酸,是脂肪酸动员的限速酶,ATGL的功能密切影响细胞FAO水平。有研究表明,在IRI相关的AKI后CKD模型中,TECs中的ATGL水平与FAO水平均下调,并发生脂质沉积、氧化应激和间质纤维化;而予以ATGL抑制剂可加重以上病理改变,ATGL过表达则可缓解以上病理改变,印证了ATGL在AKI后CKD中的重要作用^[30]。Wang等^[31]研究发现,AKI中Klotho缺乏干扰了ATGL介导的脂肪酸动员,而Klotho过表达明显改善脂肪酸动员,减轻AKI相关肾脏损伤及纤维化过程。进一步机制研究发现,Klotho通过减少ROS生成,降低了过氧化物酶体生物发生蛋白2(peroxin 2, PEX2)的表达,减少其与泛素结合酶E2的结合,从而抑制ATGL的泛素化及蛋白酶体降解,上调其表达水平。

2.5 促进自噬 自噬是一种溶酶体依赖性的降解过程,可清除损伤的细胞器、错误折叠的蛋白质等。在AKI发生后,细胞自噬被迅速激活,并起到减轻氧化应激和细胞死亡等保护作用,而增强自噬可以减轻AKI晚期肾脏纤维化^[32]。Shi等^[33]建立了双侧IRI及单侧肾切除联合对侧IRI的动物模型,结果显示Klotho缺乏小鼠的自噬通量更低,而上调Klotho水平可以使小鼠的自噬通量升高,同时减轻肾组织损伤及晚期纤维化程度,而自噬抑制剂可削弱这种治疗作用,提示Klotho可通过促进自噬抑制AKI向CKD发展。

Klotho可通过以下机制促进自噬。(1)靶向Beclin-1/Bcl-2通路:Beclin-1是经典自噬通路起始过程中的关键因子。通常情况下,Beclin-1与Bcl-2结合形成复合体,抑制自噬启动^[33]。Li等^[34]验证了Klotho可上调IRI后的细胞自噬,并降低Beclin-1/Bcl-2复合物水平;通过基因编辑使Beclin-1与Bcl-2结合增加,可以削弱Klotho对自噬的上调作用。提示Klotho可能通过促进Beclin-1/Bcl-2复合物的解离,增加自噬作用,保护肾功能。(2)靶向mTOR(mechanistic target of rapamycin, mTOR)相关通路:mTOR是自噬的负调控因子,而PI3K/Akt通路则可上调mTORC1并抑制自噬。Zhu等^[35]发现在CI-AKI中给予Klotho可上调自噬,伴随磷酸化的Akt与mTOR水平降低。进一步给予Akt激动剂SC79会削弱Klotho对自噬的促进效应,而予以mTOR抑制剂则可以使自噬作用进一步加强,提示Klotho通过抑制Akt/mTOR信号通路来增强自噬活性。综上所述,Klotho可通过促进细胞自噬减轻肾脏损伤,这是其抑制AKI向CKD进展的另一机制。

2.6 调控细胞死亡 调控性细胞死亡(regulated cell death, RCD)特征在于受到特定信号通路的调控,其中包括凋亡、焦亡、铁死亡和坏死性凋亡等。RCD可导致肾小管细胞丢失、放大炎症反应及推动不良修复,最终参与AKI向CKD转归^[36-37],因此RCD也是改善AKI结局的潜在干预靶点之一。

凋亡是一种非细胞裂解性的RCD,依赖caspases级联反应执行,通常不易引发强烈炎症反应,其中Bcl-2属于抗凋亡蛋白,Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)属于促凋

亡蛋白。有研究证明,在IRI诱导的AKI模型中,凋亡相关分子caspase-3缺陷可减轻AKI晚期肾小管损伤与纤维化,提示凋亡在AKI向CKD进展过程中发挥重要作用^[38]。Panesso等^[39]在顺铂相关AKI模型中验证了Klotho可减轻顺铂导致的凋亡损伤,顺铂主要通过TECs表面的有机阳离子转运体2(organic cation transporter 2, OCT2)进入细胞,而Klotho过表达可降低肾OCT2的表达,抑制顺铂的摄取。而在CI-AKI中,Klotho可通过上调FoxO3-BNIP3介导的线粒体自噬,减少线粒体ROS产生并抑制细胞凋亡^[12]。在其他RCD方面,焦亡、坏死性凋亡、铁死亡同样参与AKI向CKD的进展,Klotho已被证明可抑制以上过程,缓解AKI慢性化^[35, 40-41]。

3 抑制AKI后肾脏纤维化

肾小管及间质损伤后的不良修复可破坏肾脏正常结构,导致进行性肾脏纤维化,是AKI向CKD转化的主要病理基础之一。因此,抑制肾脏纤维化是缓解AKI慢性化的重要机制及干预靶点。

Klotho是新型的纤维化抑制因子,具有多靶点、多机制的抗纤维化作用。研究表明,Klotho可以通过以下机制缓解AKI后肾脏纤维化:(1)抑制Wnt/ β -catenin信号通路。AKI发生后,Wnt配体将被激活,其激活减少了 β -catenin的磷酸化及降解,使得 β -catenin能够累积,并转入核内启动一系列纤维化基因转录。有研究证明,Wnt/ β -catenin持续过度激活促进肾间质纤维化的发生,在AKI向CKD进展中起重要推动作用^[42]。研究表明,恢复Klotho表达可下调Wnt/ β -catenin信号,并使肾纤维化减轻^[43]。此外,在IRI相关AKI模型中,Klotho还可特异性结合Wnt9a,并竞争性抑制其与LRP6结合,由此减轻AKI后肾间质纤维化^[10]。(2)抑制转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β , TGF- β_1)/Smad信号通路。TGF- β_1 可与其受体结合,调控下游Smad蛋白磷酸化而激活相关纤维化基因转录,其中Smad2/3起正向激活作用,Smad7通过竞争性抑制Smad2/3而发挥负向调控作用。相关研究证实,TGF- β_1 /Smad信号的活化在AKI进展至CKD中也发挥重要作用^[44]。Klotho可与TGF- β_1 受体竞争性结合,从而阻断Smad2/3磷酸化,抑制其入核启动相关转录,从而减轻AKI后肾脏纤维化^[45]。(3)抑制肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)。AKI后伴随RAS持续激活,血管紧张素II在与受体结合后,不仅能直接上调TGF- β_1 /Smad纤维化通路,还能促进炎症反应、氧化应激损伤,在AKI后的慢性小管间质性损伤中发挥重要作用^[46]。有研究证明,Klotho可抑制肾脏RAS系统,并抑制下游通路的纤维化效应^[45]。(4)Hippo/YAP信号通路。在受到刺激时,未被磷酸化的YAP可进入细胞核并启动转录程序,该通路的持续激活被认为是AKI向CKD进展的重要因素之一^[47]。Klotho缺失抑制了YAP相关磷酸化,使得YAP降解减少,进而激活YAP信号、促进肾间质纤维化;而外源性补充Klotho则可抑制YAP通路并改善肾间质纤维化^[48]。(5)抑制上皮细胞-间充质细胞转分化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、内皮-间充质细胞转分化(endothelial-mesenchymal transition, EndMT)。AKI发生后,部分存活的TECs和内皮细胞失去自身细胞表型,发生

EMT 及 EndMT,一定程度上促进肾间质纤维化。有研究发现,Klotho 能抑制以上过程,发挥抗纤维化作用^[49]。

总之,肾脏纤维化是 AKI 慢性化的共同终末病理环节。Klotho 不仅通过多种作用机制减轻上游损伤因素,间接减少促纤维化刺激;同时,还能直接靶向多种关键纤维化通路,抑制肾间质纤维化,系统性抑制 AKI 进展至 CKD。

4 Klotho 在 AKI 向 CKD 转化中的应用价值

Klotho 在 AKI 向 CKD 转化中的应用价值主要体现在 2 个方面:一是作为 AKI 后不良肾脏结局的潜在预测标志物,二是作为延缓 AKI 慢性化的干预靶点。现有研究已从临床观察和临床前干预 2 个层面提示了 Klotho 的转化潜力。

4.1 预测价值 本课题组近期开展了 1 项纳入 94 例 AKI 患者的队列研究,观察 sKlotho 水平与 AKI 发生后 90 d 内进展至 CKD 及终末期肾病的关系。结果发现,平均 sKlotho 水平低的患者进展至 CKD 及终末期肾病的比例显著高于平均 sKlotho 水平高的患者(53.5% vs. 25.5% $P=0.006$);在多因素校正后,平均 sKlotho 水平低依然是 AKI 患者 90 d 内不良肾脏预后的独立危险因素^[4]。与单一 Klotho 标志物比较,Klotho 联合其他标志物显示出对 AKI 后 CKD 发生风险更强的预测效能。上述临床研究发现平均血清 Klotho/血肌酐比值较单独血清 Klotho 水平具有更高的预测能力;同样,Toro 等^[7]纳入了 164 例脓毒症相关 AKI 患者进行前瞻性队列研究。根据入院时测定血清 FGF23-EPO 与 sKlotho 水平,并按预设公式计算联合指标 FGF23-EPO-Klotho(FEK)结果显示,在出院后 1 年的长期随访中,高 FEK 组 CKD 发生率高于低 FEK 组(26.2% vs. 8.3% $P=0.023$)。

值得注意的是,Klotho 预测 AKI 慢性化进展,目前仍存在不同研究检测方法、检测时间点与预测终点不一致的问题。现有证据提示,Klotho 具有成为 AKI 慢性化进展的预测标志物的潜力,可能有助于 AKI 后 CKD 风险分层,提前识别需要密切随访的高危患者。

4.2 干预价值 目前 Klotho 用于 AKI 慢性化治疗的干预方式主要包括以下几种:(1)直接外源性补充 Klotho 蛋白。通过基因工程技术,将编码 Klotho 胞外段的 cDNA 转染至体外细胞,经表达分泌后再行分离纯化获得,这是研究中常用的干预方法。(2)Klotho 衍生肽(Klotho-derived peptide,KP)。KP 指来源于 Klotho、能够部分模拟 Klotho 功能的小分子肽。例如,人工合成的小分子多肽 KP1,在动物实验中展现出抗细胞衰老、改善钙磷代谢及抗纤维化作用^[27]。(3)纳米颗粒及细胞外囊泡(extracellular vesicle,EV)精准递药系统。载体递送相较游离蛋白更具肾脏富集潜力,并且可减少全身暴露。Li 等^[9]构建了负载 Klotho 质粒的纳米颗粒,可特异性结合肾损伤分子 1,从而靶向受损的 TECs;而人源性 EV 则天然具有较好的生物相容性,目前多种细胞来源的 EV 正被工程化改造以携带 Klotho^[50]。(4)上调内源性 Klotho 表达。本课题组已详细归纳了影响体内 Klotho 表达的诸多因素,包括炎症反应、氧化应激、表观遗传等上游途径,以及蛋白翻译后修饰、加工、降解等下游途径^[51]。此外,本课题组率先发现,内质网相关降解的激活同样参与了

Klotho 的降解^[52]。

总体而言,靶向 Klotho 延缓 AKI 慢性化已获得较多临床前研究支持。其中,外源性全长 Klotho 蛋白临床转化应用的难度较大;KP1 等 Klotho 衍生肽作为新兴的 Klotho 干预方式,在模拟 Klotho 部分功能的同时,易于化学合成,因此具有较大的临床转化潜力;而纳米颗粒、EV 等载体具有高度可扩展性,其靶向性与递送效率存在广阔的提升前景。最后,如何精准上调内源性 Klotho 的表达水平,也是具有潜在价值的转化研究方向。

5 结语及展望

CKD 是 AKI 发生发展的严重不良后果之一,然而 AKI 慢性化的发生机制复杂,目前仍缺乏有效的诊治靶点。Klotho 是公认的肾脏保护及抗衰老蛋白,在 AKI 发生后表达下调,而恢复 Klotho 水平可通过减轻氧化应激、炎症反应、细胞衰老、脂质代谢紊乱和肾纤维化等过程延缓 AKI 慢性化。因此,Klotho 可能是 AKI 进展至 CKD 的一个新型预测标志物及干预新靶点。未来研究应进一步明确 Klotho 在不同 AKI 病因和病程阶段中的动态变化,优化 Klotho 衍生肽、靶向递药系统及内源性 Klotho 上调策略,并通过高质量临床研究验证其预测和治疗价值。

参考文献

- [1] Jensen SK, Heide-Jorgensen U, Gammelager H, et al. Acute kidney injury duration and 20-year risks of CKD and cardiovascular disease [J]. *Kidney Int Rep*, 2024, 9(4): 817-829. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.01.034.
- [2] Veltkamp DMJ, Porras CP, Gant CM, et al. Long-term risks of adverse kidney outcomes after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2025, 40(11): 2143-2158. DOI: 10.1093/ndt/gfaf093.
- [3] Shi M, Flores B, Gillings N, et al. α Klotho mitigates progression of AKI to CKD through activation of autophagy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(8): 2331-2345. DOI: 10.1681/ASN.2015060613.
- [4] Li S, Liang Y, Feng J, et al. Soluble average klotho level as a prognostic marker for acute kidney injury outcomes: A 90-day follow-up study [J]. *Biomark Med*, 2025, 19(7): 243-250. DOI: 10.1080/17520363.2025.2481018.
- [5] 张燕,廖晖,覃志成,等.可溶性 α -klotho 的生物学功能及肾脏保护作用的可能机制 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2025, 41(1): 63. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20240104-00104.
- [6] Hu MC, Shi M, Gillings N, et al. Recombinant α -klotho may be prophylactic and therapeutic for acute to chronic kidney disease progression and uremic cardiomyopathy [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(5): 1104-1114. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.034.
- [7] Toro L, Rojas V, Conejeros C, et al. A combined biomarker that includes plasma fibroblast growth factor 23, erythropoietin, and klotho predicts short- and long-term morbidity and development of chronic kidney disease in critical care patients with sepsis: A prospective cohort [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(10): 1481. DOI: 10.3390/bi-om13101481.
- [8] 陈晓媚,马圆媛,聂静,等.急性肾损伤向慢性肾脏病转化中肾小管上皮细胞损伤修复机制的研究进展 [J]. *首都医科大学学报*, 2022, 43(5): 721-727. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2022.05.009.

- [9] Li H , Ouyang Y , Lv H , et al. Nanoparticle-mediated klotho gene therapy prevents acute kidney injury to chronic kidney disease transition through regulating PPAR α signaling in renal tubular epithelial cells [J]. *Biomaterials* , 2025 , 315: 122926. DOI: 10. 1016/j. biomaterials.2024.122926.
- [10] Miao J , Huang J , Luo C , et al. Klotho retards renal fibrosis through targeting mitochondrial dysfunction and cellular senescence in renal tubular cells[J].*Physiol Rep* ,2021 ,9(2) : e14696. DOI: 10.14814/ phy2.14696.
- [11] Miao J , Liu J , Niu J , et al. Wnt/ β -catenin/RAS signaling mediates age-related renal fibrosis and is associated with mitochondrial dysfunction [J]. *Aging Cell* ,2019 ,18(5) : e13004. DOI: 10. 1111/ acel.13004.
- [12] Zhu X , Lin Q , Yang Y , et al. α Klotho modulates BNIP3-mediated mitophagy by regulating FoxO3 to decrease mitochondrial ROS and apoptosis in contrast-induced acute kidney injury [J].*Cell Mol Life Sci* ,2024 ,81(1) : 454. DOI: 10.1007/s00018-024-05473-z.
- [13] Xu Y , You J , Yao J , et al. Klotho alleviates oxidative stress and mitochondrial dysfunction through the Nrf2/HO-1 pathway , thereby reducing renal senescence induced by calcium oxalate crystals[J].*Urolithiasis* ,2025 ,53(1) : 61. DOI: 10.1007/s00240-025-01734-z.
- [14] Cui W , Leng B , Wang G. Klotho protein inhibits H2O2-induced oxidative injury in endothelial cells via regulation of PI3K/AKT/Nrf2/HO-1 pathways [J].*Can J Physiol Pharmacol* ,2019 ,97(5) : 371-376. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0277.
- [15] 钱靖榕,张琦,唐静,等. 中性粒细胞胞外诱捕网在急性肾损伤中的作用及潜在机制研究进展 [J].*疑难病杂志* ,2026 ,25(4) : 501-507. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2026.04.022.
- [16] Wen Y , Xu L , Melchinger I , et al. Longitudinal biomarkers and kidney disease progression after acute kidney injury [J].*JCI Insight* , 2023 ,8(9) : e167731. DOI: 10.1172/jci.insight.167731.
- [17] Zheng Z , Xu K , Li C , et al. NLRP3 associated with chronic kidney disease progression after ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury [J]. *Cell Death Discov* ,2021 ,7(1) : 324. DOI: 10. 1038/ s41420-021-00719-2.
- [18] Ren N , Wang WF , Zou L , et al. The nuclear factor kappa B signaling pathway is a master regulator of renal fibrosis[J].*Front Pharmacol* ,2023 ,14: 1335094. DOI: 10.3389/fphar.2023.1335094.
- [19] Zhou Y , Kuang Y , Zhou J. Klotho protects against LPS-induced inflammation injury by inhibiting wnt and NF- κ B pathways in HK-2 cells [J]. *Pharmazie* ,2017 ,72(4) : 227-231. DOI: 10. 1691/ph. 2017.6867.
- [20] Bi F , Chen F , Li Y , et al. Klotho preservation by rhein promotes Toll-like receptor 4 proteolysis and attenuates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury [J].*J Mol Med* ,2018 ,96(9) : 915-927. DOI: 10.1007/s00109-018-1644-7.
- [21] Fu Y , Cao J , Wei X , et al. Klotho alleviates contrast-induced acute kidney injury by suppressing oxidative stress , inflammation , and NF-KappaB/NLRP3-mediated pyroptosis [J]. *Int Immunopharmacol* , 2023 ,118: 110105. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110105.
- [22] Lv J , Chen J , Wang M , et al. Klotho alleviates indoxyl sulfate-induced heart failure and kidney damage by promoting M2 macrophage polarization [J]. *Aging (Albany NY)* ,2020 ,12(10) : 9139-9150. DOI: 10.18632/aging.103183.
- [23] De Chiara L , Conte C , Semeraro R , et al. Tubular cell polyploidy protects from lethal acute kidney injury but promotes consequent chronic kidney disease [J].*Nat Commun* ,2022 ,13(1) : 5805. DOI: 10.1038/s41467-022-33110-5.
- [24] Satoh M , Nagasu H , Morita Y , et al. Klotho protects against mouse renal fibrosis by inhibiting wnt signaling [J]. *Am J Physiol Renal Physiol* ,2012 ,303(12) : F1641-F1651. DOI: 10. 1152/ajprenal. 00460.2012.
- [25] Liu M , Wang W , Wang J , et al. Z-guggulsterone alleviates renal fibrosis by mitigating G2/M cycle arrest through klotho/p53 signaling [J]. *Chem Biol Interact* ,2022 ,354: 109846. DOI: 10. 1016/j. cbi. 2022.109846.
- [26] Li S , Livingston MJ , Ma Z , et al. Tubular cell senescence promotes maladaptive kidney repair and chronic kidney disease after cisplatin nephrotoxicity [J].*JCI Insight* ,2023 ,8(8) : e166643. DOI: 10.1172/ jci.insight.166643.
- [27] Zhang X , Li L , Tan H , et al. Klotho-derived peptide 1 inhibits cellular senescence in the fibrotic kidney by restoring klotho expression via posttranscriptional regulation [J].*Theranostics* ,2024 ,14(1) : 421-435. DOI: 10.7150/thno.89105.
- [28] 吴晗,李莹,顾梦茹,等. 急性肾损伤中的脂质代谢紊乱和脂毒性机制 [J].*中华肾脏病杂志* ,2025 ,41(4) : 291-296. DOI: 10. 3760/cma.j.cn441217-20240911-00922.
- [29] Yao M , Qin S , Xiong J , et al. Oroxylin A ameliorates AKI-to-CKD transition through maintaining PPAR α -BNIP3 signaling-mediated mitochondrial homeostasis [J].*Front Pharmacol* ,2022 ,13: 935937. DOI: 10.3389/fphar.2022.935937.
- [30] Li X , Chen J , Li J , et al. ATGL regulates renal fibrosis by reprogramming lipid metabolism during the transition from AKI to CKD [J].*Mol Ther* ,2025 ,33(2) : 805-822. DOI: 10.1016/j.ymthe.2024. 12.053.
- [31] Wang Y , Ran L , Lan Q , et al. Imbalanced lipid homeostasis caused by membrane α Klotho deficiency contributes to the acute kidney injury to chronic kidney disease transition [J].*Kidney Int* ,2023 ,104(5) : 956-974. DOI: 10.1016/j.kint.2023.08.016.
- [32] Song Y , Tao Q , Yu L , et al. Activation of autophagy contributes to the renoprotective effect of postconditioning on acute kidney injury and renal fibrosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun* ,2018 ,504(4) : 641-646. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.09.003.
- [33] Habshi T , Shelke V , Kale A , et al. Role of endoplasmic reticulum stress and autophagy in the transition from acute kidney injury to chronic kidney disease [J].*J Cell Physiol* ,2023 ,238(1) : 82-93. DOI: 10.1002/jcp.30918.
- [34] Li P , Shi M , Maique J , et al. Beclin 1/bcl-2 complex-dependent autophagy activity modulates renal susceptibility to ischemia-reperfusion injury and mediates renoprotection by klotho [J].*Am J Physiol Renal Physiol* ,2020 ,318(3) : F772-F792. DOI: 10. 1152/ajprenal. 00504.2019.
- [35] Zhu X , Li S , Lin Q , et al. α Klotho protein has therapeutic activity in contrast-induced acute kidney injury by limiting NLRP3 inflamma-

- some-mediated pyroptosis and promoting autophagy [J]. *Pharmacol Res* 2021 ,167: 105531. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105531.
- [36] Guerrero-Mauvecin J , Villar-Gómez N , Rayego-Mateos S , et al. Regulated necrosis role in inflammation and repair in acute kidney injury [J]. *Front Immunol* ,2023 ,14: 1324996. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1324996.
- [37] 张阳,何繁漪,孙孔春,等.铁死亡在急性肾损伤中的分子机制及治疗靶点研究进展[J].*器官移植* 2025 ,16(2) : 315-321.
- [38] Yang B , Lan S , Dieudé M , et al. Caspase-3 is a pivotal regulator of microvascular rarefaction and renal fibrosis after ischemia-reperfusion injury [J]. *J Am Soc Nephrol* ,2018 ,29(7) : 1900-1916. DOI: 10.1681/ASN.2017050581.
- [39] Panesso MC , Shi M , Cho HJ , et al. Klotho has dual protective effects on cisplatin-induced acute kidney injury [J]. *Kidney Int* , 2014 ,85(4) : 855-870. DOI: 10.1038/ki.2013.489.
- [40] Qian Y , Guo X , Che L , et al. Klotho reduces necroptosis by targeting oxidative stress involved in renal ischemic-reperfusion injury [J]. *Cell Physiol Biochem* ,2018 ,45(6) : 2268-2282. DOI: 10.1159/000488172.
- [41] Zhou P , Zhao C , Chen Y , et al. Klotho activation of Nrf2 inhibits the ferroptosis signaling pathway to ameliorate sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Transl Androl Urol* ,2023 ,12(12) : 1871-1884. DOI: 10.21037/tau-23-573.
- [42] Huffstater T , Merryman WD , Gewin LS. Wnt/ β -catenin in acute kidney injury and progression to chronic kidney disease [J]. *Semin Nephrol* ,2020 ,40(2) : 126-137. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2020.01.004.
- [43] Mohammad GH , Kieswich J , Kumar A , et al. Artesunate alleviates kidney fibrosis by restoring klotho protein and suppressing wnt/ β -catenin signalling pathway [J]. *Front Cell Dev Biol* ,2025 ,13: 1688753. DOI: 10.3389/fcell.2025.1688753.
- [44] Chung S , Overstreet JM , Li Y , et al. TGF- β promotes fibrosis after severe acute kidney injury by enhancing renal macrophage infiltration [J]. *JCI Insight* ,2018 ,3(21) : e123563. DOI: 10.1172/jci.insight.123563.
- [45] Takenaka T , Hasan A , Marumo T , et al. Klotho supplementation reverses renal dysfunction and interstitial fibrosis in remnant kidney [J]. *Kidney Blood Pressure Res* ,2023 ,48(1) : 326-337. DOI: 10.1159/000530469.
- [46] Fujita Y , Ichikawa D , Sugaya T , et al. Angiotensin II type 1a receptor loss ameliorates chronic tubulointerstitial damage after renal ischemia reperfusion [J]. *Sci Rep* ,2021 ,11(1) : 982. DOI: 10.1038/s41598-020-80209-0.
- [47] Xu D , Chen P-P , Zheng P-Q , et al. KLF4 initiates sustained YAP activation to promote renal fibrosis in mice after ischemia-reperfusion kidney injury [J]. *Acta Pharmacol Sin* ,2021 ,42(3) : 436-450. DOI: 10.1038/s41401-020-0463-x.
- [48] Luo L , Guo J , Li Y , et al. Klotho promotes AMPK activity and maintains renal vascular integrity by regulating the YAP signaling pathway [J]. *Int J Med Sci* ,2023 ,20(2) : 194-205. DOI: 10.7150/ijms.80220.
- [49] Xu J , Lin E , Hong X , et al. Klotho-derived peptide KP1 ameliorates SARS-CoV-2-associated acute kidney injury [J]. *Front Pharmacol* , 2023 ,14: 1333389. DOI: 10.3389/fphar.2023.1333389.
- [50] Deng XH , Wu ZC , Sun Q , et al. The effects of klotho delivering mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles on acute kidney injury [J]. *J Nanobiotechnol* ,2025 ,23(1) : 427. DOI: 10.1186/s12951-025-03499-4.
- [51] Li SS , Sheng M , Sun ZY , et al. Upstream and downstream regulators of Klotho expression in chronic kidney disease [J]. *Metabolism* ,2023 ,142: 155530. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155530.
- [52] Li S , Kong J , Yu L , et al. Abnormally decreased renal klotho is linked to endoplasmic reticulum-associated degradation in mice [J]. *Int J Med Sci* ,2022 ,19(2) : 321-330. DOI: 10.7150/ijms.68137.

(收稿日期: 2026-05-11)

(上接 875 页)

- [43] Hsu CL , Schnabl B. The gut-liver axis and gut microbiota in health and liver disease [J]. *Nature Reviews. Microbiology* , 2023 , 21(11) : 719-733. DOI: 10.1038/s41579-023-00904-3.
- [44] Mendez-Sanchez N , Coronel-Castillo CE , Cordova-Gallardo J , et al. Antibiotics in chronic liver disease and their effects on gut microbiota [J]. *Antibiotics (Basel , Switzerland)* , 2023 , 12(10) : 1475. DOI: 10.3390/antibiotics12101475.
- [45] Wang JY , Bajaj JS , Wang JB , et al. Lactulose improves cognition , quality of life , and gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy: A multicenter , randomized controlled trial [J]. *Journal of Digestive Diseases* , 2019 , 20(10) : 547-556. DOI: 10.1111/1751-2980.12816.
- [46] Oikonomou T , Papatheodoridis GV , Samarkos M , et al. Clinical impact of microbiome in patients with decompensated cirrhosis [J]. *World Journal of Gastroenterology* , 2018 , 24(34) : 3813-3820. DOI: 10.3748/wjg.v24.i34.3813.
- [47] Bajaj JS , Salzman NH , Acharya C , et al. Fecal microbial transplant capsules are safe in hepatic encephalopathy: A phase 1 , randomized , placebo-controlled trial [J]. *Hepatology (Baltimore , Md.)* , 2019 , 70(5) : 1690-1703. DOI: 10.1002/hep.30690.
- [48] Liu Q , Lv C , Jiang Y , et al. From hair to liver: Emerging application of hair follicle mesenchymal stem cell transplantation reverses liver cirrhosis by blocking the TGF- β /Smad signaling pathway to inhibit pathological HSC activation [J]. *Peer J* , 2022 , 10: e12872. DOI: 10.7717/peerj.12872.
- [49] Peng X , Yang H , Tao L , et al. Fluorfenidone alleviates liver fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell autophagy via the TGF- β_1 /Smad pathway: Implications for liver cancer [J]. *Peer J* , 2023 , 11: e16060. DOI: 10.7717/peerj.16060.
- [50] Luo XY , Meng XJ , Cao DC , et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stromal cells attenuates liver fibrosis in mice by regulating macrophage subtypes [J]. *Stem Cell Research & Therapy* , 2019 , 10(1) : 16. DOI: 10.1186/s13287-018-1122-8.

(收稿日期: 2025-12-25)