

## · 基础研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.09.008

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250613.1736.019\(2025-06-13\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250613.1736.019(2025-06-13))YKL-40 在慢性肾衰竭合并心功能不全动物模型中的表达及其临床意义<sup>\*</sup>白 净<sup>1</sup>,任 行<sup>1</sup>,张浚琪<sup>1</sup>,刘国强<sup>1</sup>,李桂英<sup>1,2△</sup>

(1. 河北工程大学临床医学院,河北邯郸 056002;2. 河北工程大学附属医院肾内科,河北邯郸 056002)

**[摘要]** **目的** 构建动物模型并研究壳多糖酶 3 样蛋白 1(YKL-40)在慢性肾衰竭合并心功能不全进展中的表达及其临床意义。**方法** 选择 C57BL/6N 雌性小鼠作为实验对象,分为空白对照组、肾衰竭组(肾衰组)、心衰组和肾衰竭合并心衰组(肾衰心衰组)。采用腺嘌呤灌注诱导构建肾衰组模型,异丙肾上腺素皮下注射构建心衰组模型,腺嘌呤灌注联合异丙肾上腺素皮下注射构建肾衰心衰组模型,以 SCr、BUN、BNP 水平和肾脏超声、超声心动图检查结果评估建模有效性。采用 ELISA 法检测 CRP 和 YKL-40 水平。采用 RT-qPCR 检测各组肾脏和心脏组织中的 YKL-40 mRNA 表达水平。利用 Image J 软件计算标本 Masson 染色结果胶原纤维面积。**结果** 除空白对照组外,其他 3 组小鼠体重下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。肾衰组和肾衰心衰组 SCr、BUN、肾脏平均横截面积、肾脏平均体积、肾脏胶原容积分数(CVF)高于空白对照组和心衰组( $P < 0.05$ )。心衰组和肾衰心衰组的左心室射血分数(LVEF)、左心室输出量(LVCO)、左心室搏出量(LVSV)、左心室缩短分数(LVFS)、左心室舒张末期后壁厚度(LVPWd)和左心室收缩末期后壁厚度(LVPWs)水平低于空白对照组和肾衰组( $P < 0.05$ );肾衰心衰组 LVEF 和 LVFS 水平高于心衰组( $P < 0.05$ )。与空白对照组比较,其他 3 组小鼠血清 CRP、YKL-40 水平更高( $P < 0.05$ );肾衰心衰组 CRP、YKL-40 水平平均高于肾衰组和心衰组( $P < 0.05$ )。在心脏组织中,心衰组和肾衰心衰组 YKL-40 mRNA 表达水平高于空白对照组和肾衰组( $P < 0.05$ )。YKL-40 与 CRP 具有相关性( $r = 0.88, P < 0.05$ );血清 YKL-40 与肾脏组织 YKL-40 基因表达具有相关性( $r = 0.77, P < 0.05$ ),与肾脏组织 CVF 具有相关性( $r = 0.89, P < 0.05$ )。**结论** YKL-40 对肾衰竭合并心功能不全有影响作用,可作为生物标志物用于肾功能不全合并心功能异常的监控。

**[关键词]** 慢性肾衰竭;心功能不全;C57BL/6N 小鼠;动物模型;YKL-40**[中图分类号]** R692**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2025)09-2041-07Expression and clinical significance of YKL-40 in animal models of chronic renal failure complicating heart dysfunction<sup>\*</sup>BAI Jing<sup>1</sup>,REN Hang<sup>1</sup>,ZHANG Junqi<sup>1</sup>,LIU Guoqiang<sup>1</sup>,LI Guiying<sup>1,2△</sup>

(1. Clinical Medical College of Hebei University of Engineering, Handan, Hebei 056002, China;

2. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan, Hebei 056002, China)

**[Abstract]** **Objective** To construct the animal model, and to study the expression and clinical significance of YKL-40 in the progress of chronic renal failure complicating cardiac dysfunction. **Methods** C57BL/6N mice were chosen as the experimental subjects and divided into the blank control (BC) group, renal failure (RF) group, heart failure (HF) group and renal combined heart failure group. The renal failure model was constructed by adenine perfusion. The heart failure model was constructed by subcutaneous injection of isoproterenol. The renal failure and heart failure group model was established by adenine perfusion combined with subcutaneous injection of isoproterenol. The validity of constructed models was evaluated by creatinine (SCr), urea nitrogen (BUN) and BNP levels, renal ultrasound and ultrasonic cardiogram examination results. The levels of C-reactive protein (CRP) and YKL-40 were detected by ELISA, and the YKL-40 mRNA expression level in kidney and heart tissues was measure by RT-qPCR. The Image J software was used to calculate the collagen fiber area of the Masson staining results. **Results** Except the blank control group, the mice weights

<sup>\*</sup> 基金项目:河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(冀财社 2019-139)。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: lgyfy@126.com。

in the other 3 groups were decreased, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). SCr, BUN, average renal cross sectional area, average renal volume and renal CVF in the renal failure group and renal combined heart failure group were higher than those in the blank control group and heart failure group ( $P < 0.05$ ). The levels of LVEF, LVCO, LVSV, LVFS, LVPWd and LVPWs in the heart failure group and renal combined heart failure group were lower than those in the blank control group and renal failure group ( $P < 0.05$ ). LVEF and LVFS in the renal combined heart failure group were higher than those in the heart failure group ( $P < 0.05$ ). Compared with the blank control group, the serum CRP and YKL-40 levels in the other three groups were higher ( $P < 0.05$ ); the CRP and YKL-40 levels in the renal combined heart failure group were higher than those in the renal failure group and heart failure group ( $P < 0.05$ ). In the myocardial tissues, the YKL-40 mRNA expression level in the heart failure group and renal combined heart failure group was higher than those in the blank control group and renal failure group ( $P < 0.05$ ). YKL-40 had the correlation with CRP ( $r = 0.88, P < 0.05$ ). Serum YKL-40 had the correlation with renal tissue YKL-40 gene expression ( $r = 0.77, P < 0.05$ ), and had the correlation with the renal tissue CVF ( $r = 0.89, P < 0.05$ ). **Conclusion** YKL-40 has the influencing effect on renal failure complicating heart dysfunction, and could serve as the biomarker to monitor the renal insufficiency complicating heart function abnormality.

**[Key words]** chronic renal failure; heart insufficiency; C57BL/6N mice; animal model; YKL-40

慢性肾衰竭是一种以肾小球滤过率下降和肾功能持续损伤为主要表现的常见临床综合征,通过维持性血液透析或腹膜透析可进行有效治疗<sup>[1]</sup>。在维持性血液透析的相关并发症中,合并心功能不全等心血管疾病往往会成为患者的主要死亡因素<sup>[2-3]</sup>,这可能与透析状态下的容量超负荷、电解质紊乱、血压变化、炎症状态等因素有关<sup>[4-5]</sup>。从慢性肾衰竭到合并心功能不全的发生、发展过程中,涉及炎症、纤维化、血管新生等多种病理机制,微炎症细胞因子壳多糖酶 3 样蛋白 1 (chitinase 3-like protein 1, CHI3L1) 又称 YKL-40,其发挥的作用受到越来越多的重视<sup>[6-7]</sup>。YKL-40 包含典型的糖基转移酶,属于哺乳动物壳质酶分泌型糖蛋白家族成员之一,其编码蛋白的基因序列位于人类染色体高度保守区域。作为一种新发现的炎症标志物, YKL-40 与多种急慢性炎症性疾病的细胞增殖、细胞分化和迁移,以及细胞外基质重塑的发生、发展都有密切关系,其在风湿性关节炎、哮喘及慢性阻塞性肺疾病、肝细胞癌、肺癌等多种疾病中表达水平增高并与疾病预后相关<sup>[8-12]</sup>。本研究旨在探究在慢性肾衰竭合并心功能不全动物模型中 YKL-40 的表达差异,明确 YKL-40 在慢性肾衰竭疾病状态下对合并心功能不全进展所发挥的作用,为临床有效监测和评价慢性肾衰竭的心脏功能提供理论依据和实验基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

采用 SPF 级 C57BL/6N 雌性小鼠 24 只作为研究对象,小鼠为 6~7 周龄,体重为 17~19 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司[生产许可证号: SCXK(京)2021-0006]。实验动物购买后均在河北工程大学附属医院动物实验中心适应性饲养 1 周[使用

许可证号: SYXK(冀)2023-001],分笼饲养,动物可自由摄食和饮水,实验室温度确保在  $(20 \pm 5)^\circ\text{C}$ ,相对湿度在  $55\% \pm 5\%$ ,换气频率 8~10 次/h, 12 h 光暗照明循环。按照“3R”原则对实验动物耳标编号和进行相关操作<sup>[13]</sup>。本研究已通过河北工程大学医学院生物医学伦理委员会审批(审批号: BER-YXY-024026)。

### 1.2 仪器与试剂

腺嘌呤购于上海麦克林生化科技股份有限公司(批号: A6279), 盐酸异丙肾上腺素购于美国 GlpBio 公司(货号: GC11029), SCr、BUN 试剂盒购于南京建成生物工程研究所(批号: C011-2-1、20230523), 小鼠 BNP ELISA 试剂盒购于上海源桔生物科技中心(批号: YJ037594), 小鼠 YKL-40/CHI3L1、CRP ELISA 试剂盒购于武汉博士德生物工程有限公司(批号: EK0975、EK0977); Eastep<sup>TM</sup> super total RNA 提取试剂盒、GoScript<sup>TM</sup> 逆转录混合液、GoTag qPCR 主混合液购于美国 Promega 公司(批号: LS1040、A6001、A2791); CFX96 Real-Time System qPCR 仪购于美国 Bio-Rad 公司; 全自动生化分析仪(TBA-FX8)购于日本佳能医疗系统株式会社; 超高分辨率小动物超声影像系统(Vevo2100)购于加拿大 Visual Sonics 公司; 麻醉机(EZ-SA800)购于美国 E-Z Systems 公司; Epoch 全波长酶标仪购于北京科瑞恩特有限公司。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 分组造模及指标评估

实验小鼠根据体重,采用随机数分配、余数归组的方法分为空白对照组、肾衰竭组(肾衰组)、心衰组和肾衰竭合并心衰组(肾衰心衰组),每组 6 只。适应性饲养结束后,肾衰组采用 0.5% 腺嘌呤按照 120 mg/kg 对小鼠隔日灌胃 1 次,共计 4 周,构建肾衰动物模型<sup>[14]</sup>; 心衰组采用盐酸异丙肾上腺素 10 mg/kg

每天皮下注射,共计 1 周,构建心衰(心功能不全)动物模型<sup>[15-16]</sup>。肾衰心衰组自肾衰竭造模第 3 周开始,采用盐酸异丙肾上腺素 10 mg/kg 每天皮下注射,共计 1 周,构建肾衰心衰动物模型。造模后观察实验动物一般情况,记录体重、进食量,采用心腔取血法留取血液标本,利用全自动生化分析仪检测血清中 SCr、BUN 水平。小鼠采用仰卧位固定,5%乙丙烷加高纯氧持续吸入麻醉,麻醉浓度维持在 1%~2%,将小鼠胸腹部脱毛并涂抹超声偶联剂,超声探头扫查双侧肾脏,记录肾脏长短径,计算双侧肾脏平均体积,体积=长径×短径<sup>2</sup>。超声心动图记录心率、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室输出量(left ventricular cardiac output, LVCO)、左心室搏出量(left ventricular stroke volume, LVSV)、左心室缩短分数(left ventricular shortening fraction, LVFS)、左心室舒张末期后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness at diastole, LVPWd)和左心室收缩末期后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness at systole, LVPWs)<sup>[17-18]</sup>。

1.3.2 血清指标检测

采用小鼠心腔采血法,分别在造模成功后及实验结束前分离小鼠血清,利用全自动生化分析仪测定各组小鼠 SCr、BUN 水平。按照 ELISA 检测说明书操作,检测小鼠血清中 BNP、YKL-40 和 CRP 水平。

1.3.3 组织病理检测

采用二氧化碳深度麻醉处死小鼠,无菌环境下留取各组小鼠肾脏组织块并常规固定后进行包埋、切片,行苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)及 Masson 染色。电子显微镜下观察肾小球内纤维化情况,利用 Image J(<https://imagej.net/>)计算肾脏胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF)<sup>[19]</sup>。

1.3.4 YKL-40 在肾脏、心脏组织中的表达情况

将 1.3.3 无菌环境下收集的各组小鼠肾脏、心脏组织,按照试剂盒说明书提取总 RNA,分光测定其浓度及纯度。利用逆转录试剂盒合成 cDNA,并以此为模板,以 GAPDH 为内参,制备 20 μL PCR 反应体系,按照操作说明进行 RT-qPCR 扩增,采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 计算 mRNA 相对表达水平。引物由上海生工生物工程股份有限公司合成, YKL-40 正向引物序列为 5'-CTC TGC GTA CAA GCT GGT CTG C-3',反向引物序列为 5'-GGT TGG ATG GCG TCT GGT AAG AAG-3'; GAPDH 正向引物序列为 5'-GGT GAA GGT CGG TGT GAA CG-3',反向引物序列为 5'-CTC GCT CCT GGA AGA TGG TG-3'。

1.4 统计学处理

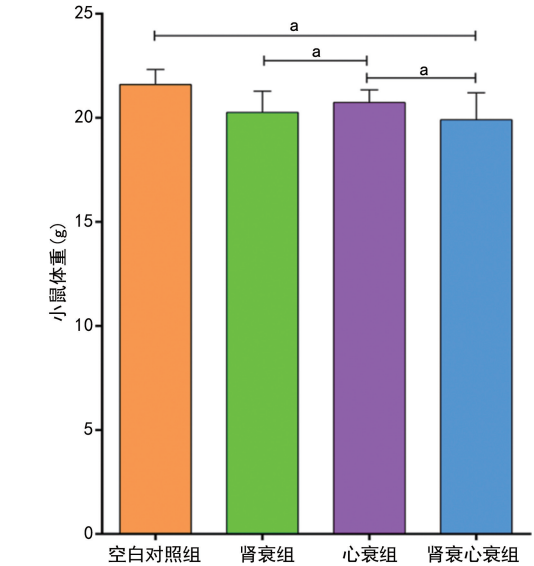
采用 GraphPad Prism9.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。数据之间具有相关性

且满足正态分布,采用 Pearson 相关分析,否则采用 Spearman 相关分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组小鼠一般情况比较

与空白对照组比较,其他 3 组小鼠中部分出现精神萎靡、活动度降低,随时间延长个别小鼠出现毛色干枯无光泽或体毛脱落现象。4 组小鼠体重比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );空白对照组小鼠体重高于肾衰心衰组、肾衰组和心衰组( $P < 0.05$ );心衰组小鼠体重高于肾衰心衰组和肾衰组( $P < 0.05$ );肾衰心衰组小鼠体重与肾衰组小鼠比较差异无统计学意义( $P = 0.21$ ),见图 1。



<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ 。

图 1 4 组小鼠体重差异比较

2.2 4 组小鼠 SCr、BUN 水平比较

4 组小鼠 SCr 水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );肾衰组、肾衰心衰组 SCr 水平高于空白对照组和心衰组( $P < 0.05$ )。4 组小鼠 BUN 水平比较,差异有统计学意义( $F = 27.71, P < 0.05$ );肾衰组、肾衰心衰组 BUN 水平高于空白对照组和心衰组( $P < 0.05$ ),见图 2。

2.3 4 组小鼠肾脏平均横截面积和体积比较

4 组小鼠肾脏平均横截面积比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );肾衰组、肾衰心衰组肾脏平均横截面积高于空白对照组和心衰组( $P < 0.05$ )。4 组小鼠肾脏平均体积比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );肾衰组、肾衰心衰组肾脏平均体积高于空白对照组和心衰组( $P < 0.05$ ),见图 3。

2.4 4 组小鼠肾脏组织学检查结果

肾衰组和肾衰心衰组小鼠肾脏标本镜下可见肾小球表现为不同程度的球内增生和纤维化,合并不同程度炎症细胞浸润。空白对照组 CVF 为  $8.28\% \pm 1.42\%$ ,心衰组 CVF 为  $10.33\% \pm 3.27\%$ ,肾衰组

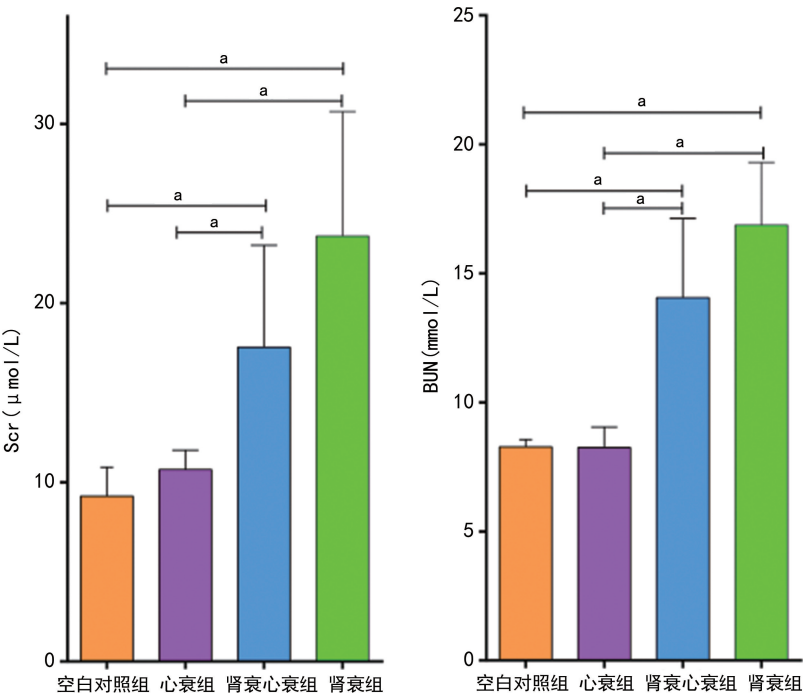
CVF 为  $55.22\% \pm 3.27\%$ ，肾衰心衰组 CVF 为  $54.80\% \pm 2.77\%$ ，肾衰组、肾衰心衰组 CVF 高于空白对照组、心衰组( $P<0.05$ )。

2.5 4 组小鼠心脏超声检查结果比较

心衰组和肾衰心衰组 LVEF、LVCO、LVSV、LVFS、LVPWd 和 LVPWs 水平低于空白对照组和肾衰组( $P<0.05$ )；肾衰心衰组 LVEF 和 LVFS 水平高于心衰组( $P<0.05$ )，见表 1。

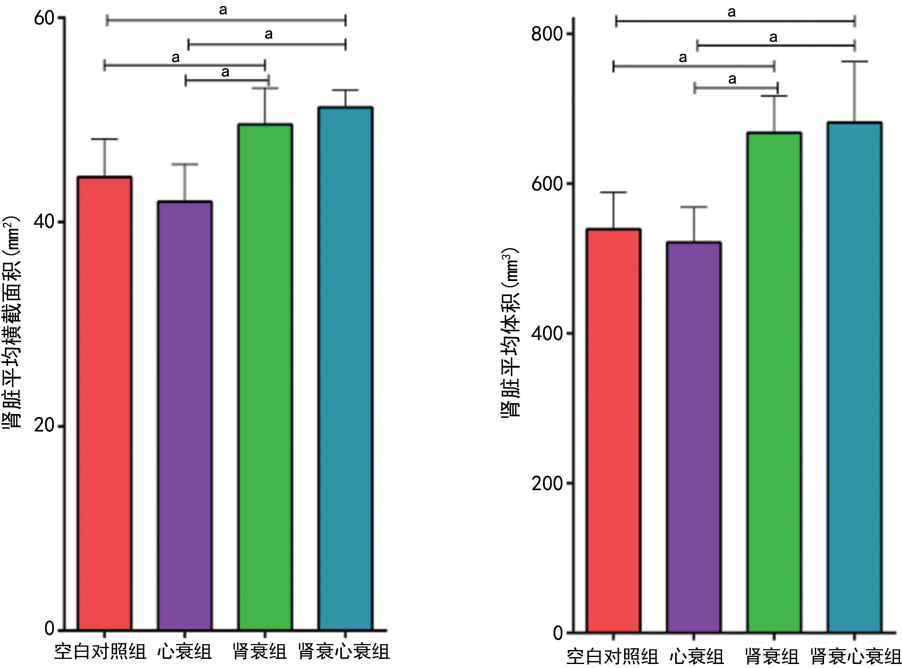
2.6 4 组小鼠血清 CRP、YKL-40、BNP 水平比较

与空白对照组比较，其他 3 组小鼠血清 CRP、YKL-40 水平更高( $P<0.05$ )；肾衰心衰组 CRP、YKL-40 水平均高于肾衰组和心衰组( $P<0.05$ )。与空白对照组比较，其他 3 组小鼠血清 BNP 水平更高( $P<0.05$ )；肾衰心衰组 BNP 水平高于肾衰组而低于心衰组( $P<0.05$ )，见表 2。



<sup>a</sup>:  $P<0.05$ 。

图 2 4 组小鼠血清 Scr、BUN 水平比较



<sup>a</sup>:  $P<0.05$ 。

图 3 4 组小鼠肾脏平均横截面积和体积比较



表 1 4 组小鼠心脏超声检查结果( $\bar{x}\pm s$ )

| 项目                          | 空白对照组( $n=6$ )   | 肾衰组( $n=6$ )     | 心衰组( $n=6$ )                   | 肾衰心衰组( $n=6$ )                  |
|-----------------------------|------------------|------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| LVS <sub>V</sub> ( $\mu$ L) | 46.67 $\pm$ 2.79 | 40.50 $\pm$ 2.07 | 28.50 $\pm$ 4.48 <sup>ab</sup> | 31.88 $\pm$ 2.51 <sup>ab</sup>  |
| LVEF(%)                     | 55.15 $\pm$ 1.37 | 52.58 $\pm$ 3.15 | 33.23 $\pm$ 3.38 <sup>ab</sup> | 46.12 $\pm$ 3.50 <sup>abc</sup> |
| LVFS(%)                     | 28.47 $\pm$ 0.83 | 26.87 $\pm$ 2.01 | 15.76 $\pm$ 1.86 <sup>ab</sup> | 24.93 $\pm$ 1.34 <sup>abc</sup> |
| LVCO(mL/min)                | 22.83 $\pm$ 1.15 | 18.22 $\pm$ 1.91 | 11.13 $\pm$ 2.01 <sup>ab</sup> | 12.40 $\pm$ 1.14 <sup>ab</sup>  |
| LVPW <sub>d</sub> (mm)      | 0.77 $\pm$ 0.02  | 0.76 $\pm$ 0.03  | 0.62 $\pm$ 0.01 <sup>ab</sup>  | 0.66 $\pm$ 0.02 <sup>ab</sup>   |
| LVPW <sub>s</sub> (mm)      | 1.21 $\pm$ 0.04  | 1.15 $\pm$ 0.06  | 0.87 $\pm$ 0.03 <sup>ab</sup>  | 0.97 $\pm$ 0.04 <sup>ab</sup>   |

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与空白对照组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与肾衰组比较;<sup>c</sup>: $P<0.05$ ,与心衰组比较。

表 2 4 组小鼠血清 CRP、YKL-40、BNP 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 项目            | 空白对照组( $n=6$ )       | 肾衰组( $n=6$ )                      | 心衰组( $n=6$ )                       | 肾衰心衰组( $n=6$ )                       |
|---------------|----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| CRP(ng/mL)    | 1 100.00 $\pm$ 59.04 | 7 755.00 $\pm$ 23.39 <sup>a</sup> | 6 511.00 $\pm$ 131.00 <sup>a</sup> | 8 527.00 $\pm$ 160.60 <sup>abc</sup> |
| YKL-40(ng/mL) | 467.70 $\pm$ 19.88   | 1 164.00 $\pm$ 48.50 <sup>a</sup> | 992.20 $\pm$ 49.68 <sup>a</sup>    | 1 306.00 $\pm$ 19.93 <sup>abc</sup>  |
| BNP(ng/mL)    | 90.53 $\pm$ 17.92    | 1 040.00 $\pm$ 31.54 <sup>a</sup> | 1 281.00 $\pm$ 23.52 <sup>a</sup>  | 1 213.00 $\pm$ 10.51 <sup>abc</sup>  |

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与空白对照组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与肾衰组比较;<sup>c</sup>: $P<0.05$ ,与心衰组比较。

2.7 4 组小鼠肾脏和心脏组织 YKL-40 mRNA 表达水平比较

RT-qPCR 结果显示,在肾脏组织中,空白对照组 YKL-40 mRNA 表达水平低于其他 3 组,且肾衰组、肾衰心衰组 YKL-40 mRNA 表达水平高于心衰组( $P<0.05$ );在心脏组织中,肾衰组 YKL-40 mRNA 表达水平低于空白对照组( $P<0.05$ ),心衰组和肾衰心衰组 YKL-40 mRNA 表达水平高于空白对照组和肾衰组( $P<0.05$ ),肾衰心衰组 YKL-40 mRNA 表达水平低于心衰组( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 4 组小鼠肾脏和心脏组织 YKL-40 mRNA 表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别    | $n$ | 肾脏                            | 心脏                             |
|-------|-----|-------------------------------|--------------------------------|
| 空白对照组 | 6   | 1.00 $\pm$ 0.00               | 1.00 $\pm$ 0.00                |
| 肾衰组   | 6   | 4.77 $\pm$ 0.48 <sup>bc</sup> | 0.36 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>   |
| 心衰组   | 6   | 1.34 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>  | 2.08 $\pm$ 0.12 <sup>ab</sup>  |
| 肾衰心衰组 | 6   | 4.57 $\pm$ 0.78 <sup>bc</sup> | 1.20 $\pm$ 0.08 <sup>abc</sup> |

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与空白对照组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与肾衰组比较;<sup>c</sup>: $P<0.05$ ,与心衰组比较。

2.8 相关性分析

Pearson 相关分析结果显示,YKL-40 与 CRP 具有相关性( $r=0.88,P<0.05$ );血清 YKL-40 与肾脏组织 YKL-40 基因表达具有相关性( $r=0.77,P<0.05$ ),与肾脏组织 CVF 具有相关性( $r=0.89,P<0.05$ )。

3 讨 论

腺嘌呤进入机体后可导致氧自由基清除障碍,肾小球和肾间质的纤维性增生,由腺嘌呤引起的结晶沉淀可诱导机体发生无菌性炎症反应,形成对肾实质损

伤的恶性循环,最终导致肾脏不可逆的功能损伤<sup>[20]</sup>。异丙肾上腺素可诱导小鼠心率加快,触发氧化应激机制和肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致心肌持续性收缩,心脏负荷增加,在炎症细胞因子和血管重塑作用下促进纤维化相关因子的释放,最终造成左室心功能不全<sup>[21-22]</sup>。本研究结果显示,肾衰组、肾衰心衰组小鼠 BUN 和 SCr 水平上升,证实这两组小鼠肾脏的滤过功能降低。超声结果提示,肾衰组、肾衰心衰组小鼠肾脏体积明显增大,心衰组和肾衰心衰组小鼠 LVEF、LVFS、LVS<sub>V</sub>、LVCO、LVPW<sub>d</sub>、LVPW<sub>s</sub> 水平下降。以上提示肾衰组、心衰组、肾衰心衰组小鼠建模效果良好,最大限度模拟了临床表现,为后续临床诊断与治疗研究提供了可靠的动物模型基础。

YKL-40 在心血管疾病中可以促进血管平滑肌迁移、增殖,重构细胞外基质,对动脉粥样硬化斑块的进程发挥重要作用<sup>[23-24]</sup>。另有研究发现,YKL-40 作为糖尿病肾病的独立影响因素,与患者蛋白尿水平呈正相关,其水平与肾功能损伤的严重程度呈正相关<sup>[25-26]</sup>。本研究结果显示,肾衰组、心衰组、肾衰心衰组小鼠血清 BNP 均有不同程度增高,提示 3 组模型小鼠心腔压力发生变化,BNP 不能作为特异性指标精准监测肾衰竭合并心功能不全的进程。YKL-40 与 CRP 密切相关,肾衰组、心衰组、肾衰心衰组小鼠血清中 YKL-40 水平高于空白对照组,这与多种炎症细胞影响 YKL-40 水平密切相关,与临床相关研究结果一致<sup>[27-28]</sup>。作为微炎症细胞因子,YKL-40 可以通过激活 NF- $\kappa$ B 等多种通路,增强与炎症细胞因子的协同作用,调节炎症反应,在组织纤维化炎症反应中发挥重要作用,影响着炎症的严重程度和疾病预后<sup>[29-30]</sup>。本结果中,肾衰组、心衰组、肾衰心衰组小鼠肾脏组织中

的 YKL-40 水平高于空白对照组,心衰组和肾衰心衰组 YKL-40 表达水平高于空白对照组和肾衰组,肾衰心衰组 YKL-40 表达水平低于心衰组。此外,肾衰心衰组小鼠 LVEF、LVFS、LVS、LVCO、LVPWd、LVPWs 水平低于肾衰组,LVEF 和 LVFS 水平高于心衰组,以上结果说明肾衰心衰组小鼠心脏功能改变是在肾衰基础上逐渐发生的,并与体内高水平的 YKL-40 有密切关系,提示 YKL-40 在参与炎症反应的同时,还可能通过促进血管生成和诱导细胞外基质重塑,促进纤维化进程。有研究发现,YKL-40 与特发性肺纤维化和肝硬化患者肝纤维化程度密切相关<sup>[31-32]</sup>。RT-qPCR 结果显示,肾衰组、心衰组、肾衰心衰组小鼠肾脏组织中的 YKL-40 mRNA 表达水平升高,表明模型小鼠肾脏在功能异常后发生代偿性增生,血清中高水平的 YKL-40 可能刺激肾脏组织表达增加,通过相关信号通路促进细胞外基质增生,加速了肾脏纤维化的病理进程。与此同时,肾脏纤维化加速也使得血清中 YKL-40 的代谢障碍进一步加重,高水平的 YKL-40 促进了心肌纤维化进程,出现心室重构和收缩功能障碍,导致心功能不全。

综上所述,药物诱导的慢性肾衰竭合并心功能不全模型小鼠中外周血中 YKL-40 水平升高,YKL-40 与 CRP 等其他炎症细胞因子在肾衰竭引发的炎症反应中发挥了协同作用,在损伤修复及细胞外基质重塑过程中发挥了重要作用。YKL-40 可以作为慢性肾衰竭合并心功能不全临床危险因素的重要生物标志物,为后续诊断和治疗提供指导和参考,有助于进一步提高疾病治疗效果和患者预后。

## 参考文献

- [1] FLYTHE J E, WATNICK S. Dialysis for chronic kidney failure: a review[J]. JAMA, 2024, 332(18):1559-1573.
- [2] DOPIERALA M, SCHWERMER K, HOPPE K, et al. Benefits of preserving residual urine output in patients undergoing maintenance haemodialysis[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2023, 16: 231-240.
- [3] WANG Y J, GU Z J. Effect of bioimpedance-defined overhydration parameters on mortality and cardiovascular events in patients undergoing dialysis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Int Med Res, 2021, 49(9):3000605211031063.
- [4] ZOCCALI C, MALLAMACI F, ADAMCZAK M, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(11):2017-2032.
- [5] YAMADA K, HYODO T, URABE S, et al. Serum YKL-40 level is associated with geriatric nutritional risk index (GNRI) and  $\gamma$ -GTP in hemodialysis patients[J]. J Med Invest, 2022, 69(1):101-106.
- [6] BLAZEVIC N, ROGIC D, PELAJIC S, et al. YKL-40 as a biomarker in various inflammatory diseases: a review[J]. Biochem Med, 2024, 34(1): 010502.
- [7] ZHAO T, SU Z P, LI Y C, et al. Chitinase-3 like protein-1 function and its role in diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1):201.
- [8] PUTHUMANA J, THIESSEN-PHILBROOK H, XU L, et al. Biomarkers of inflammation and repair in kidney disease progression[J]. J Clin Invest, 2021, 131(3):e139927.
- [9] PELTONEN R, GRAMKOW M H, DEHLENDORFF C, et al. Elevated serum YKL-40, IL-6, CRP, CEA, and CA19-9 combined as a prognostic biomarker panel after resection of colorectal liver metastases[J]. PLoS One, 2020, 15(8): e0236569.
- [10] LIPOSITS G, SKULADOTTIR H, RYG J, et al. The Prognostic value of pre-treatment circulating biomarkers of systemic inflammation (CRP, dNLR, YKL-40, and IL-6) in vulnerable older patients with metastatic colorectal cancer receiving palliative chemotherapy: the randomized NOR-DIC9-study[J]. J Clin Med, 2022, 11(19):5603.
- [11] 吴金庆, 周亚柏, 王双平, 等. 血清 Hsp90 $\alpha$  和 YKL-40 评估恶性腹水患者生存状况的价值研究[J]. 重庆医学, 2020, 49(10):1664-1668.
- [12] 杜云龙, 付德龙, 樊小如. 血清 YKL-40、CRP 水平与新生儿呼吸窘迫综合征严重程度及预后的关系[J]. 安徽医学, 2024, 45(2):180-184.
- [13] HUBRECHT R C, CARTER E. The 3Rs and humane experimental technique: implementing change[J]. Animals, 2019, 9(10):754.
- [14] SABRA M S, HEMIDA F K, ALLAM E E. Adenine model of chronic renal failure in rats to determine whether MCC950, an NLRP3 inflammasome inhibitor, is a renoprotective[J].

- BMC Nephrol, 2023, 24(1): 377.
- [15] 王洁, 段坤坤, 王亚峰. 心力衰竭动物模型建立方法的研究现状[J]. 西北民族大学学报(自然科学版), 2022, 43(1): 52-57.
- [16] PAN Y J, GAO J, GU R Y, et al. Effect of injection of different doses of isoproterenol on the hearts of mice[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2022, 22(1): 409.
- [17] 张培, 朱新旺, 孙亚南, 等. 血液透析对肾衰大鼠心功能的影响及机制研究[J]. 重庆医学, 2022, 51(9): 1458-1462.
- [18] 陈佳. 诱骗受体 DcR2 介导肾小管细胞衰老在糖尿病肾病肾间质纤维化中的作用及机制研究[D]. 重庆: 陆军军医大学, 2022.
- [19] WANG C L, ZHOU J, WANG S X, et al. Guanxinling injection alleviates fibrosis in heart failure mice and regulates SLC7A11/GPX4 axis[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 310: 116367.
- [20] CHEN R C, XU L J, ZHANG X, et al. Protective effect and mechanism of Shengkang injection on adenine-induced chronic renal failure in rats[J]. Acta Cir Bras, 2022, 37(3): e370304.
- [21] REN S X, CHANG S, TRAN A, et al. Implantation of an isoproterenol mini-pump to induce heart failure in mice[J]. J Vis Exp, 2019, 152: 10.3791/59646.
- [22] PEREZ-BONILLA P, LAVIOLETTE B, BHANDARY B, et al. Isoproterenol induced cardiac hypertrophy: a comparison of three doses and two delivery methods in C57BL/6J mice[J]. PLoS One, 2024, 19(7): e0307467.
- [23] SONG M W, ZHANG G F, SHI H, et al. Serum YKL-40 in coronary heart disease: linkage with inflammatory cytokines, artery stenosis, and optimal cut-off value for estimating major adverse cardiovascular events[J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1242339.
- [24] WEI W, LIU Y D, WANG C, et al. YKL-40 aggravates early-stage atherosclerosis by inhibiting macrophage apoptosis in an Aven-dependent way[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 752-773.
- [25] LUO W W, ZHANG L M, SHENG L L, et al. Increased levels of YKL-40 in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetol Metab Syndr, 2021, 13(1): 6.
- [26] UMAPATHY D, DORNADULA S, KRISHNAMOORTHY E, et al. YKL-40: a biomarker for early nephropathy in type 2 diabetic patients and its association with inflammatory cytokines[J]. Immunobiology, 2018, 223(11): 718-727.
- [27] VEGA A, SANCHEZ-NINO M D, ORTIZ A, et al. The new marker YKL-40, a molecule related to inflammation, is associated with cardiovascular events in stable haemodialysis patients[J]. Clin Kidney J, 2020, 13(2): 172-178.
- [28] QU Z J, LU Y R, RAN Y T, et al. Chitinase-3 like-protein-1: a potential predictor of cardiovascular disease (review) [J]. Mol Med Rep, 2024, 30(4): 176.
- [29] SHAHAD F, MOHAMMED A A, JASIM G A. YKL-40 as a novel diagnostic biomarker in Toxoplasmosis[J]. J Popul Ther Clin Pharmacol, 2022, 29(2): e61-70.
- [30] ALI A A, YOUSEF R N, ELSHEIKH M S, et al. YKL-40 in serum: a promising biomarker of juvenile SLE and strongly correlated with disease duration[J]. Ir J Med Sci, 2024, 193(3): 1403-1409.
- [31] TOMOS I, ROUSSIS I, MATTHAIIOU A M, et al. Molecular and genetic biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: where are we now? [J]. Biomedicines, 2023, 11(10): 2796.
- [32] DEL TURCO S, DE SIMONE P, GHINOLFI D, et al. Comparison between galectin-3 and YKL-40 levels for the assessment of liver fibrosis in cirrhotic patients[J]. Arab J Gastroenterol, 2021, 22(3): 187-192.

(收稿日期: 2024-12-31 修回日期: 2025-04-19)

(编辑: 张芃捷)