

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.09.032

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250818.1450.013\(2025-08-18\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250818.1450.013(2025-08-18))

Klotho 蛋白在急性肾损伤中的研究进展*

厉蕙萌¹,王向博¹,邓丹芳^{1,2,3},吕沈辉^{1,2,3},胡浩瀚¹,王小琴^{1,2,3,4△}

(1. 湖北中医药大学中医学院, 武汉 430061; 2. 湖北省中医院肾病科, 武汉 430061; 3. 湖北时珍实验室, 武汉 430061; 4. 中医肝肾研究及应用湖北省重点实验室/湖北中医药大学附属医院肾病科, 武汉 430061)

[摘要] 急性肾损伤(AKI)具有高发病率、高致死率、高致残率、高治疗费用等特点,其病理机制尚未完全阐明且缺乏有效治疗手段。Klotho 蛋白作为一种肾脏特异性保护蛋白,主要表达于肾小管上皮细胞,可以通过调控肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,RAAS)、抗氧化应激、抗炎、调节细胞死亡及抗纤维化等多途径调控 AKI 进程,减轻肾损伤。当前,基于 Klotho 蛋白的 AKI 防治策略仍处于临床前阶段,有待进一步深入研究。该文综述了 Klotho 蛋白在 AKI 中的分子调控机制及其诊疗潜力,以期为 AKI 的病理机制与临床转化提供新思路。

[关键词] Klotho 蛋白;急性肾损伤;调控肾素-血管紧张素-醛固酮系统;抗氧化应激;抗炎;调节细胞死亡;抗纤维化

[中图法分类号] R692.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)09-2179-07

Research progress on Klotho protein in acute kidney injury*

LI Huimeng¹,WANG Xiangbo¹,DENG Danfang^{1,2,3},LYU Shenhui^{1,2,3},
HU Haohan¹,WANG Xiaoqin^{1,2,3,4△}

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430061, China; 2. Department of Nephrology, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430061, China; 3. Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan, Hubei 430061, China; 4. Department of Nephrology, Hubei Provincial Key Laboratory of Liver and Kidney Research and Application of Traditional Chinese Medicine/Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430061, China)

[Abstract] Acute kidney injury (AKI) is characterized by high morbidity, high mortality, high disability rate and high treatment cost, its pathological mechanism has not been fully elucidated and there is a lack of effective treatment methods. Klotho, a kidney-specific protective protein, is mainly expressed in renal tubular epithelial cells, regulates the AKI progression and mitigates the renal injury through multiple pathways, including the regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), antioxidant stress, anti-inflammation, modulation of cell death and anti-fibrotic effects. At present, the Klotho-based strategies for AKI prevention and treatment remain in the preclinical stage, requiring further investigation. This article reviews the molecular regulatory mechanisms of Klotho in AKI and its diagnostic and therapeutic potential, aiming to provide new idea for the pathological mechanisms and clinical translation of AKI.

[Key words] Klotho; acute kidney injury; regulate the renin-angiotensin-aldosterone system; antioxidative stress; anti-inflammatory; modulation of cell death; anti-fibrosis

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是脓毒血症、肾毒性药物、肾脏缺血缺氧等多种原因导致肾功能急剧下降的临床综合征,具有高发病率、高致死率、高致残率、高治疗费用等特点,是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)和终末期肾脏病(end-stage re-

nal disease, ESRD)的重要致病因素,已成为全球公共卫生问题^[1]。AKI 病理机制复杂,涉及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)异常激活、氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、肾间质纤维化等过程。肾脏是啮齿类动物及人类

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(82074395);湖北省自然科学基金青年项目(2022CFB891)。△ 通信作者, E-mail: wangxiaojin@hbhtcm.com。

Klotho 蛋白表达水平最高的器官,也是循环 Klotho 蛋白的主要来源^[2]。Klotho 蛋白对肾脏具有保护作用,其在血清及尿液中的水平变化对 AKI 早期诊断及预后评估具有重要意义;同时,Klotho 蛋白通过调控 RAAS、抗氧化应激、抗炎、调节细胞死亡及抗纤维化等途径在 AKI 病程中发挥肾脏保护作用。

1 Klotho 蛋白结构与功能

Klotho 基因于 1997 年在小鼠中被首次鉴定为抗衰老基因^[3]。在小鼠模型中,缺乏 Klotho 基因会表现出早衰和钙磷代谢异常,而过表达 Klotho 基因可减缓衰老,延长寿命^[4]。Klotho 蛋白由位于染色体 13q12 上的 Klotho 基因编码,包括 α -Klotho、 β -Klotho 和 γ -Klotho 共 3 种蛋白亚型,其中 α -Klotho 蛋白是最主要的蛋白亚型和功能类型^[5],Klotho 蛋白在 AKI 中作用主要源于 α -Klotho 蛋白。Klotho 蛋白可分为膜型 Klotho(membrane Klotho, mKlotho)和分泌型 Klotho(secretory Klotho, sKlotho)。mKlotho 蛋白是主要存在于肾脏、甲状旁腺和脑组织等的单跨膜蛋白,是成纤维生长因子 23(fibroblast growth factor 23, FGF23)的共受体,参与调节磷酸盐、钙和维生素 D 的代谢^[6]。sKlotho 蛋白是存在于血液、尿液、脑脊液等体液中的游离蛋白,在调节离子通道、拮抗 RAAS、抗衰老、抗氧化、抗凋亡、抗炎、抗纤维化等方面发挥重要作用^[7]。在 AKI 中,mKlotho 和 sKlotho 蛋白的表达均会受到影响,mKlotho 蛋白的缺失加重肾小管上皮细胞损伤,而外源性补充 sKlotho 蛋白可减轻肾损伤^[8]。

2 Klotho 蛋白改善 AKI 的机制

Klotho 蛋白在肾脏中广泛表达,尤其在远曲小管高度表达,其次为近曲小管。此外,肾髓质、肾小球、肾小动脉、足细胞也发现少量 Klotho 蛋白表达^[9]。作为肾脏保护蛋白,Klotho 蛋白可通过多机制、多通路对各种病因导致的 AKI 发挥肾脏保护作用。

2.1 调控 RAAS

RAAS 是血压和体液平衡的重要调节系统^[10],肾脏具备独立的肾内 RAAS^[11]。RAAS 失衡和 Klotho 蛋白下调在 AKI 的发病机制中起关键作用。血管紧张素-Ⅱ(angiotensin-Ⅱ, Ang-Ⅱ)、血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)或血管紧张素-Ⅱ 1 型受体(angiotensin-Ⅱ type 1 receptor, AT1R)等在 AKI 中表达均会增加^[12],ACE2 和 Klotho 蛋白通过 FGF23 和肾素信号传导相互作用,Ang-Ⅱ 和 FGF-23 表达上调会导致 ACE2 和 Klotho 蛋白表达下调^[13-14]。KALE 等^[15]指出,靶向肾 ACE2-Ang-(1-7)-Klotho 蛋白轴是针对缺血性 AKI 极具潜力的治疗策略。Klotho 蛋白是肾内 RAAS 的负调节因子,Klotho 蛋白可能通过靶向 Wnt- β -连环蛋白(β -catenin)通路等多种途径抑制肾内 RAAS 的激活以实现肾脏保护作用^[16-18]。此外,Klotho 基因过

表达可明显拮抗 Ang-Ⅱ 诱导的超氧化物产生,减轻氧化损伤,抑制细胞凋亡^[19]。

2.2 抗氧化应激

氧化应激是 AKI 的一个重要发病机制,贯穿 AKI 发生、发展全过程。缺血再灌注、脓毒血症、药物毒性等各种因素导致肾脏固有细胞处于促氧化状态,诱发基因突变、蛋白质变性和脂质过氧化,导致细胞变性、凋亡和坏死^[20]。不同 AKI 模型证实,Klotho 蛋白主要通过保护线粒体、抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成、抗氧化酶系统等发挥抗氧化应激作用。作为细胞内的“能量工厂”,线粒体通过氧化磷酸化产生能量,是产生 ROS 的主要场所。Klotho 蛋白可通过调节线粒体膜的稳定性,减少线粒体 ROS 的产生,从而减轻氧化应激^[21]。QIAN 等^[22]认为,Klotho 蛋白是缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)诱导 AKI 相关坏死性凋亡的潜在保护介质,其通过靶向减轻氧化应激以减少 ROS 诱发的人肾近曲小管上皮细胞(human kidney 2, HK-2)的坏死性凋亡,改善肾小管损伤。重组 Klotho 蛋白可通过激活 Janus 酪氨酸激酶 2/信号转导及转录激活子 3/谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)3 信号轴来降低 ROS 蓄积,改善氧化损伤,减轻万古霉素诱导的 AKI^[23]。抗氧化酶系统是细胞内维持氧化还原平衡、保护细胞免受氧化损伤的重要防御机制,主要包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、GPx 等。研究表明,Klotho 蛋白通过诱导 SOD、CAT 和 GPx 的转录表达,增强其催化活性,从而协同提升细胞内抗氧化系统效能^[21]。过表达 Klotho 蛋白的细胞内超氧化物水平明显低于对照组,提示 Klotho 蛋白能够降低超氧化物水平,拮抗细胞氧化应激^[24]。关雪晶^[25]发现,过表达 Klotho 蛋白能抑制胰岛素样生长因子 1-蛋白激酶 B-叉头框蛋白 O1 通路的磷酸化,促使活化的叉头框蛋白 O1 与胞核内 SOD2 的启动子结合,上调 SOD2 蛋白表达,发挥抗氧化应激作用。HYUNG 等^[26]发现,Klotho 基因敲除鼠在发生造影剂相关 AKI 时氧化应激加重,凋亡标志物水平明显升高,而予以外源性 Klotho 蛋白则可减缓氧化应激和凋亡,增强细胞活力。

2.3 抗炎

炎症反应是机体应对损伤刺激的防御性病理过程,其目的是清除病原体和修复受损组织,但炎症通路过度或持续活化又会导致继发性组织损伤。核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)通路在炎症反应中发挥核心作用。在 AKI 中,过度激活 NF- κ B 通路促进肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 等促炎因子的转录和表达,导致炎症损伤,从而加重肾损伤^[27]。核因子 κ B 抑制因子 α (inhibitor of nuclear factor κ B α , I κ B α)能够与 NF- κ B 结合,阻止其

进入细胞核。Klotho 蛋白可以促进 $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ 表达,抑制 NF- κB 通路;Klotho 蛋白还可以直接抑制 NF- κB 磷酸化,降低其活性,发挥抗炎作用。核苷酸结合寡聚化结构域样受体含 pyrin 结构域蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family, pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎症小体是一种由 NLRP3、含有半胱天冬酶募集结构域的细胞凋亡相关斑点样蛋白和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)-1 等组成的多蛋白复合物,NLRP3 炎症小体的激活在 AKI 中发挥关键作用。ZHU 等^[28]发现,Klotho 蛋白可以通过降低 ROS 水平间接抑制 NLRP3 炎症小体激活,同时促进自噬,加速 NLRP3 炎症小体的清除,从而减轻炎症反应。FU 等^[29]研究发现,Klotho 蛋白通过抑制氧化应激、炎症和 NF- κB /NLRP3 介导的细胞焦亡来保护肾小管上皮细胞。

2.4 调节细胞死亡

细胞凋亡是一种程序性细胞死亡,凋亡是 AKI 主要的病理特征^[30]。Klotho 蛋白通过多条通路影响细胞凋亡过程,发挥肾脏保护作用。B 细胞淋巴瘤 2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)是一种抗凋亡蛋白,caspase 是一类参与细胞凋亡的关键酶类,Klotho 蛋白可以通过上调 Bcl-2 的表达抑制 caspase-3、caspase-8 和 caspase-9 的激活,减少细胞凋亡的发生^[31]。Klotho 蛋白还可以激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路减少小管细胞凋亡^[28]。铁死亡是一种铁依赖性脂质过氧化引发的细胞程序性死亡方式,核心特征是细胞内脂质过氧化物过度积累,导致细胞膜损伤和细胞死亡^[32]。ZHOU 等^[33]通过在体内盲肠结扎穿孔构建了小鼠脓毒症相关急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI)模型和体外脂多糖诱导的 HK-2 模型,发现 Klotho 蛋白通过激活核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)抑制铁死亡通路来发挥肾脏保护作用。此外,自噬作为一种细胞自洁机制,通过降解和回收细胞内的受损细胞器和蛋白质来维持细胞稳态。自噬在 AKI 中发挥双重作用,Klotho 蛋白在自噬过程中可能发挥复杂的调控作用。一方面,Klotho 蛋白通过激活牛蒡素 1 来增强细胞的自噬能力,清除受损的细胞器和蛋白质;另一方面,Klotho 蛋白通过抑制雷帕霉素靶蛋白,可以解除对自噬抑制^[28],使自噬维持在适当水平,发挥最佳肾脏保护作用。Klotho 蛋白可以通过上调线粒体自噬,减少线粒体 ROS,从而减少细胞凋亡^[34]。

2.5 抗纤维化

AKI 是 CKD 发展的重要危险因素,纤维化是 AKI-CKD 过程中的关键病理因素。在肾脏 IRI 动物模型中,Klotho 蛋白的表达水平明显降低,同时 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和 I 型胶原(type I collagen, Col I)等肾脏纤维化标志物

的表达水平升高,而上调 Klotho 蛋白表达则可明显减少肾组织中的纤维化,提示 Klotho 蛋白的减少可能是肾脏纤维化启动或加剧的关键因素^[35]。Klotho 蛋白还可通过激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和细胞上皮间质转换因子(cellular-mesenchymal epithelial transition factor, c-Met)等生长因子通路,促进受损肾小管上皮细胞的增殖和迁移,加速肾小管结构的再生和修复^[36]。ZHANG 等^[37]研究证实,Klotho 基因可增强已知具有增殖能力和多向分化能力的骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stromal cells, BMSCs)中多能性基因的表达,以及 BMSCs 的抗肾脏纤维化作用,经 Klotho-绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)标记的 BMSCs 在抗纤维化机制方面与抑制肾小管上皮细胞中 Wnt/ β -catenin 通路有关。

3 Klotho 蛋白治疗 AKI 的关键点

3.1 早期损伤标志物

血清和尿液中的 Klotho 蛋白水平在各种病因导致的 AKI 早期诊断中具有应用潜力。KIM 等^[38]提出,尿 Klotho 蛋白水平的降低和 S100A8/A9 水平的提高有助于鉴别肾前性和肾性 AKI。缺乏 Klotho 蛋白是 AKI 肾损伤中的普遍现象^[39-41]。HU 等^[42]发现,IRI 引发的 AKI 大鼠 3 h 内血清 Klotho 蛋白与尿 Klotho 蛋白水平降低,早于中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白和肾脏损伤分子-1 的变化;AKI 患者尿 Klotho 蛋白水平明显低于健康人群。一项前瞻性研究表明,心脏术后 AKI 患者前 3 天尿 Klotho 蛋白水平明显高于非 AKI 患者,且 AKI 2 期和 3 期术后首次尿 Klotho 蛋白水平高于 1 期($P < 0.05$),提示术后首次尿 Klotho 蛋白增加可能是心脏手术后 AKI 发生的独立预测因子^[43]。杨银忠等^[44]研究表明,严重创伤导致的 AKI 患者血清 Klotho 蛋白水平已在入院前 15 min 升高,在术后 2、4、6 h 逐渐下降,而上述时间内血肌酐(serum creatinine, Scr)水平无明显差异,说明血清 Klotho 蛋白在早期的灵敏度可能优于 Scr。SEO 等^[45]对急性肾小管坏死或急性肾小管间质性肾炎患者进行肾穿刺活检,根据肾脏 Klotho 蛋白水平划分为低、中、高 Klotho 蛋白组,结果显示,低 Klotho 蛋白组患者较中、高 Klotho 蛋白组患者的 Scr 峰值更高、肾功能更差,血清 Klotho 蛋白与 Scr 呈负相关。但有争议的是,PEI 等^[46]发现,估算肾小球滤过率 $\geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的急性心肌梗死诱发 AKI 患者入院时的血清 Klotho 蛋白水平与 CKD 的发病率呈正相关,Klotho 蛋白 $\geq 516.9 \text{ pg/mL}$ 患者再住院的可能性是 Klotho 蛋白 $< 516.9 \text{ pg/mL}$ 患者的 1.538 倍(95%CI: 0.516~4.580),造成这种差异可能与肾脏对循环 Klotho 蛋白稳态的双重作用有关。肾脏是循环 Klotho 蛋白的主要生产器官,同时也是主要的清除器官,Klotho 蛋白通过肾小管以胞吞方式

从基底外侧转运至管腔侧,随尿液排出,但 Klotho 蛋白减少的具体原因和机制仍有待深入研究^[47]。

3.2 中药及中药单体

毕芳芳^[48]发现大黄酸可通过抑制内源性 Klotho 蛋白的下调以抑制脂多糖诱导的 AKI 和肾脏炎症反应,其抗炎作用机制为 Klotho 蛋白与 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 相互结合,发挥 β -葡萄糖苷酶作用,水解糖蛋白 TLR4 在 N-端连接的糖残基,破坏 TLR4 向细胞膜上转移的能力。此外,黄芪能够上调 Klotho 蛋白表达以抑制 NF- κ B 通路,减轻 AKI 向 CKD 小鼠肾脏的炎症浸润和病理损伤,发挥肾脏保护作用^[49]。相关研究发现,丹参酮 II A、人参皂苷等中药成分在 AKI 中发挥抗氧化、抗炎、抑制细胞凋亡等作用,与 Klotho 蛋白功能高度相关,但其是否通过调控 Klotho 蛋白直接发挥作用仍有待进一步研究^[50-51]。

3.3 潜在药物

Klotho 蛋白是 AKI 的新兴治疗靶点。研究表明,外源性补充重组 Klotho 蛋白对肾脏具有直接保护作用^[52]。Klotho 蛋白衍生肽 1 (Klotho-derived peptide 1, KP1) 能有效改善新型冠状病毒感染相关的 AKI^[53]。三氮脒(一种 ACE2 激活剂)可通过恢复内源性 ACE2-Ang-(1-7)-Klotho 蛋白水平,抑制细胞凋亡和炎症,改善 IRI/缺氧再灌注损伤诱导的 AKI^[15]。氢分子可在体外选择性地降低 ROS 和活性氮水平,可能在体内具有抗氧化和抗炎作用,CHEN 等^[35]发现,氢富集盐水(hydrogen-rich saline, HRS)可通过保持 Klotho 蛋白表达和激活肾脏中的自噬来发挥肾脏保护作用。此外,在部分临床试验中,布罗索尤单抗(burosumab)和帕立骨化醇(paricalcitol)调节磷酸盐-FGF23-维生素 D 信号轴,钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, SGLT2i)调控 Klotho 蛋白-SGLT2i 信号轴^[54],ACE 抑制剂依那普利/卡托普利调节 RAAS,噻唑烷二酮类药物激活过氧化物酶体增殖物激活受体- γ ,他汀类药物抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶,组蛋白去乙酰化酶抑制剂-曲古抑素-A 进行表观遗传调节,均能恢复内源性 Klotho 蛋白表达以保护肾功能^[6,55-56]。

3.4 新型疗法

BMSCs 是一类起源于中胚层的成体干细胞,具有自我更新及多向分化潜能,广泛应用于再生医学和细胞治疗领域。研究表明,移植的 BMSCs 能顺利进入 AKI 小鼠肾脏并存活^[57]。NI 等^[58]发现,过表达 Klotho 基因能增强 BMSCs 的增殖、分泌和迁移能力,降低损伤生物标志物肾损伤分子 1(kidney injury molecule-1, KIM-1)和缺氧诱导因子 1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)的表达,有效促进横纹肌溶解诱导 AKI 的恢复。Klotho 基因修饰的 BMSCs 还可

通过上调 Klotho 蛋白-叉头框蛋白 O1 信号轴减轻肾脏 IRI 中的氧化损伤^[59]。随着表观遗传学的深入发展, RNA 疗法在疾病中的应用被逐渐重视,以长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和环状 RNA(circular RNA, circRNA)为代表的非编码 RNA,可以通过多种机制影响 Klotho 蛋白的表达^[60],极具开发潜力。有研究发现,被转化生长因子 β 激活的 lncRNA 可以通过竞争性结合 miR-200c,解除 miR-200c 对 Klotho 蛋白的抑制作用,从而促进 Klotho 蛋白的表达^[61]。LEI 等^[62]研究发现, lncRNA152 通过调节 FGF23/Klotho 蛋白信号轴和抑制大鼠肾组织中的丝裂原活化蛋白激酶通路来减弱氧化应激和炎症反应,从而改善脂多糖诱导的 AKI。CUARENTAL 等^[63]通过转录组学揭示, AKI 中激活蛋白 1 转录因子水平明显上调,其中激活蛋白 1 经典成分 FOS 样抗原 1 在多种 AKI 模型的转录组学数据集中上调。Klotho 蛋白启动子在 FOS 样抗原 1 结合位点中富集,两者可相互结合,而 AKI 期间近端肾小管 FOS 样抗原 1 表达增加,可促进 Klotho 蛋白的表达并减少促炎因子的表达。FOS 样抗原 1-Klotho 蛋白信号轴在 AKI 中极具开发潜力。纳米颗粒是递送核酸药物的理想载体,纳米药物输送系统能够高效、精确地将药物靶向递送至所需的器官、细胞。LI 等^[64]合成了聚多巴胺-聚乙烯亚胺-l-丝氨酸-Klotho 蛋白质纳米颗粒,通过结合 KIM-1 特异性地将 Klotho 基因递送到损伤的肾小管上皮细胞,恢复 Klotho 蛋白表达,上调过氧化物酶体增殖物激活受体 α 介导的肾小管脂肪酸氧化,减少脂质积累并防止肾纤维化。

4 总结与展望

Klotho 蛋白通过多条通路协同发挥肾脏保护作用,但其临床转化仍面临多重挑战。Klotho 蛋白调控网络的复杂性尚未完全阐明,需通过系统的体内外实验解析其分子互作机制及动态调控规律。Klotho 蛋白靶向药物的开发涉及多重瓶颈,例如靶向药物的精准设计需克服生物利用度低、组织特异性不足等问题,生产工艺需兼顾稳定性和规模化,给药途径与剂量优化则是平衡疗效与安全性的关键。未来研究可聚焦以下方向:(1)通过多组学技术深入解析 Klotho 蛋白介导的信号网络,揭示其时空特异性调控机制;(2)优化基因编辑与干细胞治疗策略,提升 Klotho 蛋白表达的靶向性与持久性;(3)构建智能响应型纳米递送系统,突破传统给药方式的局限;(4)推动跨学科合作,整合人工智能与生物工程技术加速药物研发进程。攻克上述难题将实现 Klotho 蛋白从基础研究向临床诊疗的实质性跨越。

参考文献

[1] KELLUM J A, ROMAGNANI P, ASHUNT-

- ANTANG G, et al. Acute kidney injury[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 52.
- [2] HAJARE A D, DAGAR N, GAIKWAD A B. Klotho antiaging protein: molecular mechanisms and therapeutic potential in diseases[J]. *Mol Biomed*, 2025, 6(1): 19.
- [3] KURO O M, MATSUMURA Y, AIZAWA H, et al. Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing[J]. *Nature*, 1997, 390(6655): 45-51.
- [4] OISHI H, DOI S, NAKASHIMA A, et al. Klotho overexpression protects against renal aging along with suppression of transforming growth factor- β 1 signaling pathways[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 321(6): 799-811.
- [5] XU Y C, SUN Z J. Molecular basis of Klotho: from gene to function in aging[J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(2): 174-193.
- [6] NEYRA J A, HU M C, MOE O W. Klotho in clinical nephrology: diagnostic and therapeutic implications[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 16(1): 162-176.
- [7] TYURENKOV I N, PERFILOVA V N, NESTEROVA A A, et al. Klotho protein and cardiovascular system[J]. *Biochemistry*, 2021, 86(2): 132-145.
- [8] COELHO F O, JORGE L B, DE BRAGANCA V A, et al. Chronic nicotine exposure reduces klotho expression and triggers different renal and hemodynamic responses in klotho-haploinsufficient mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314(5): 992-998.
- [9] 庄锦炀, 刘东, 邓庚国, 等. Klotho: 一个潜在的移植肾保护蛋白[J]. *器官移植*, 2020, 11(4): 508-515.
- [10] XU C M, CHEN Y T, YU J. Foe and friend in the COVID-19-associated acute kidney injury: an insight on intrarenal renin-angiotensin system[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2022, 54(1): 1-11.
- [11] 郭艳红. 肾脏局部 RAS 系统的研究进展[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2016, 36(6): 946-949.
- [12] SHARMA N, GAIKWAD A B. Ameliorative effect of AT2R and ACE2 activation on ischemic renal injury associated cardiac and hepatic dysfunction[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2020, 80: 103501.
- [13] SHARMA N, MALEK V, MULAY S R, et al. Angiotensin II type 2 receptor and angiotensin converting enzyme 2 mediate ischemic renal injury in diabetic and non-diabetic rats[J]. *Life Sci*, 2019, 235: 116796.
- [14] BOCKMANN I, LISCHKA J, RICHTER B, et al. FGF23-mediated activation of local RAAS promotes cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4634.
- [15] KALE A, SHELKE V, SANKRITYAYAN H, et al. Klotho restoration via ACE2 activation: a potential therapeutic strategy against acute kidney injury-diabetes comorbidity[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868(12): 166532.
- [16] CHEN X M, TAN H S, XU J, et al. Klotho-derived peptide 6 ameliorates diabetic kidney disease by targeting Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Kidney Int*, 2022, 102(3): 506-520.
- [17] MARTIN-CARRO B, MARTIN-VIRGALA J, FERNANDEZ-VILLABRILLE S, et al. Role of Klotho and AGE/RAGE-Wnt/ β -catenin signalling pathway on the development of cardiac and renal fibrosis in diabetes[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5241.
- [18] KALE A, SANKRITYAYAN H, ANDERS H J, et al. Klotho in kidney diseases: a crosstalk between the renin-angiotensin system and endoplasmic reticulum stress[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(4): 819-825.
- [19] WANG Y H, KURO O M, SUN Z J. Klotho gene delivery suppresses Nox2 expression and attenuates oxidative stress in rat aortic smooth muscle cells via the cAMP-PKA pathway[J]. *Aging Cell*, 2012, 11(3): 410-417.
- [20] 邹晓彪, 罗助荣, 黄明方. 氧化应激在急性肾损伤中的研究进展[J]. *临床肾脏病杂志*, 2019, 19(4): 287-290.
- [21] HU P P, BAO J F, LI A. Roles for fibroblast growth factor-23 and α -Klotho in acute kidney injury[J]. *Metabolism*, 2021, 116: 154435.
- [22] QIAN Y Y, GUO X J, 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.
- [23] WANG M M, ZHOU Y, HAO G X, et al. Recombinant Klotho alleviates vancomycin-induced acute kidney injury by upregulating anti-oxidative capacity via JAK2/STAT3/GPx3 axis[J]. *Toxicology*, 2023, 499: 153657.

- [24] XU Y X, YOU J M, YAO J F, 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.
- [25] 关雪晶. Klotho 对缺血再灌注急性肾损伤中细胞自噬的作用及其机制研究[D]. 上海:上海交通大学, 2015.
- [26] HYUNG J O, HYEWON O, BO Y N, et al. The protective effect of klotho against contrast-associated acute kidney injury via the antioxidant effect[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(4):881-889.
- [27] LI H H, CHEN W H, CHEN Y S, et al. Neferine attenuates acute kidney injury by inhibiting NF-kappaB signaling and upregulating Klotho expression [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1197.
- [28] ZHU X Y, LI S, LIN Q S, et al. Alpha-Klotho protein has therapeutic activity in contrast-induced acute kidney injury by limiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis and promoting autophagy[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 167: 105531.
- [29] FU Y B, CAO J F, WEI X B, 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.
- [30] GIULIANI K, ADAMS B C, HEALY H G, et al. Regulated cell death in chronic kidney disease: current evidence and future clinical perspectives[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1497460.
- [31] LIU X, NIU Y Y, ZHANG X Q, et al. Recombinant alpha-Klotho protein alleviated acute cardiorenal injury in a mouse model of lipopolysaccharide-induced septic cardiorenal syndrome type 5[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2019, 2019:5853426.
- [32] MARTIN-SANCHEZ D, RUIZ-ANDRES O, POVEDA J, et al. Ferroptosis, but not necroptosis, is important in nephrotoxic folic acid-induced AKI [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(1):218-229.
- [33] ZHOU P, ZHAO C C, CHEN Y H, 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.
- [34] ZHU X Y, LIN Q S, YANG Y T, et al. alpha-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.
- [35] CHEN J, ZHANG H, HU J C, et al. Hydrogen-rich saline alleviates kidney fibrosis following AKI and retains Klotho expression [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:499.
- [36] DAI H Y, YANG B. Research update of Klotho in kidney injury and repair[J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2018, 70(6):639-643.
- [37] ZHANG F, WAN X, CAO Y Z, et al. Klotho gene-modified BMSCs showed elevated antifibrotic effects by inhibiting the Wnt/ β -catenin pathway in kidneys after acute injury[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(12):1670-1679.
- [38] KIM A J, RO H, KIM H, et al. Klotho and S100A8/A9 as discriminative markers between pre-renal and intrinsic acute kidney injury[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e147255.
- [39] PANESSO M C, SHI M, CHO H J, et al. Klotho has dual protective effects on cisplatin-induced acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(4):855-870.
- [40] MATTINZOLI D, MOLINARI P, ROMERO-GONZALEZ G, et al. Is there a role in acute kidney injury for FGF23 and Klotho? [J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(10):1555-1562.
- [41] MYLONAS K S, KARAKITSOS P, TAJIK A, et al. Klotho as an early marker of acute kidney injury following cardiac surgery: a systematic review[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2024, 11(5): 135.
- [42] HU M C, SHI M, ZHANG J, et al. Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective [J]. *Kidney Int*, 2010, 78(12): 1240-1251.
- [43] QIAN Y Y, CHE L, YAN Y C, et al. Urine Klotho is a potential early biomarker for acute kidney injury and associated with poor renal outcome after cardiac surgery[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1):268.
- [44] 杨银忠, 程文霞, 陈敏敏, 等. Klotho 蛋白早期诊断严重创伤导致 AKI 的价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(1):56-58.

- [45] SEO M Y, YANG J, LEE J Y, et al. Renal Klotho expression in patients with acute kidney injury is associated with the severity of the injury[J]. *Korean J Intern Med*, 2015, 30(4): 489-495.
- [46] PEI Y Y, MIU M, MAO X, et al. α -Klotho: an early risk-predictive biomarker for acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction[J]. *Int J Clin Pract*, 2023, 2023: 8244545.
- [47] HU M C, SHI M, ZHANG J, et al. Renal production, uptake, and handling of circulating α -Klotho[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(1): 79-90.
- [48] 毕芳芳. 大黄酸逆转 Klotho 下调、抑制 Toll 样受体 4 并缓解细菌脂多糖诱导的急性肾损伤[D]. 南京: 南京大学, 2017.
- [49] 张冬, 李宗英, 高原, 等. 黄芪对急性肾损伤向慢性肾脏病转化小鼠 Klotho/NF- κ B 信号通路的影响[J]. *解剖科学进展*, 2024, 30(4): 397-400.
- [50] 叶海婷, 杨定平, 李鹏艳. 基于生物信息学分析急性肾损伤关键基因及靶向中药筛选[J]. *临床肾脏病杂志*, 2024, 24(8): 667-676.
- [51] 王荣, 郭俊, 徐景龙, 等. 人參皂苷 Rg1 对脓毒症急性肾损伤大鼠肾脏自噬及线粒体凋亡信号通路的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(21): 3209-3214.
- [52] KALE A, SANKRITYAYAN H, ANDERS H J, et al. Epigenetic and non-epigenetic regulation of Klotho in kidney disease[J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118644.
- [53] XU J, LIN E Q, HONG X, et al. Klotho-derived peptide KP1 ameliorates SARS-CoV-2-associated acute kidney injury[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1333389.
- [54] KALE A, SANKRITYAYAN H, ANDERS H J, et al. Klotho: a possible mechanism of action of SGLT2 inhibitors preventing episodes of acute kidney injury and cardiorenal complications of diabetes[J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(8): 1963-1971.
- [55] LIN W, ZHANG Q, LIU L, et al. Klotho restoration via acetylation of peroxisome proliferation-activated receptor γ reduces the progression of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2017, 92(3): 669-679.
- [56] HU M C, 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.
- [57] XINARIS C, MORIGI M, BENEDETTI V, et al. A novel strategy to enhance mesenchymal stem cell migration capacity and promote tissue repair in an injury specific fashion[J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(3): 423-436.
- [58] NI W H, ZHANG Y, YIN Z C. The protective mechanism of Klotho gene-modified bone marrow mesenchymal stem cells on acute kidney injury induced by rhabdomyolysis[J]. *Regen Ther*, 2021, 18: 255-267.
- [59] XIE L B, CHEN X, CHEN B, et al. Protective effect of bone marrow mesenchymal stem cells modified with klotho on renal ischemia-reperfusion injury[J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1): 175-182.
- [60] 王鹏, 周苗苗, 聂静. 非编码 RNA 在急性肾损伤中作用及机制的研究进展[J]. *生理学报*, 2022, 74(1): 39-46.
- [61] RUIZ-ANDRES O, SANCHEZ-NINO M D, MORENO J A, et al. Downregulation of kidney protective factors by inflammation: role of transcription factors and epigenetic mechanisms[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 311(6): 1329-1340.
- [62] LEI L, ZHANG S, HOU R, et al. LncRNA 152 attenuates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in rats by regulating the FGF23/Klotho/MAPK axis[J]. *Nephrology*, 2023, 28(12): 663-671.
- [63] CUARENTAL L, RIBAGORDA M, CEBALLOS M I, et al. The transcription factor Fos11 preserves Klotho expression and protects from acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2023, 103(4): 686-701.
- [64] 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.