

· 论 著 ·

血清 KYN、QA 在老年慢性肾脏病患者并发主要心血管不良事件中的水平变化及临床意义*

严蓓蓓¹, 潘曹敏^{2△}, 沈娴文³, 韩江¹, 周小娟¹

1. 泰州市第四人民医院检验科, 江苏泰州 225300; 2. 南京市中西医结合医院检验科, 江苏南京 210014;
3. 泰州市第四人民医院肾内科, 江苏泰州 225300

摘要:目的 探讨老年慢性肾脏病(CKD)患者并发主要心血管不良事件(MACE)的血清犬尿氨酸(KYN)、喹啉酸(QA)水平变化及临床意义。方法 选取 2022 年 2 月至 2024 年 2 月于泰州市第四人民医院就诊的 156 例老年 CKD 患者为 CKD 组, 根据是否并发 MACE 分为 MACE 组($n=45$)和非 MACE 组($n=111$), 选取同期泰州市第四人民医院的体检健康者 80 例为对照组。应用高效液相色谱-串联质谱法检测各组血清 KYN、QA 水平, 采用多因素 Logistic 回归分析老年 CKD 患者并发 MACE 的危险因素, 采用受试者工作特征曲线分析血清 KYN、QA 对老年 CKD 患者并发 MACE 的预测价值。结果 CKD 组血清 KYN、QA 水平高于对照组($P<0.05$)。MACE 组年龄、C 反应蛋白、24 h 尿蛋白量、KYN、QA 水平均高于非 MACE 组($P<0.05$)。24 h 尿蛋白量、C 反应蛋白、KYN、QA 水平升高是影响老年 CKD 患者并发 MACE 的危险因素($P<0.05$)。血清 KYN、QA 联合检测预测老年 CKD 患者并发 MACE 的曲线下面积(AUC)为 0.920(95%CI 0.891~0.959), 大于 KYN 单独检测的 AUC[0.836(95%CI 0.804~0.879)]、QA 单独检测的 AUC[0.843(95%CI 0.798~0.887)], 差异有统计学意义($Z=4.023, 3.897, P<0.001$)。结论 老年 CKD 患者并发 MACE 的血清 KYN、QA 水平升高, 二者与患者肾功能指标有关, 血清 KYN、QA 联合检测能有效预测老年 CKD 患者并发 MACE 的发生风险。

关键词:慢性肾脏病; 犬尿氨酸; 喹啉酸; 主要不良心血管事件

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.06.009

中图法分类号:R692.9

文章编号:1673-4130(2025)06-0689-05

文献标志码:A

Changes and clinical significance of serum KYN and QA levels in elderly patients with chronic kidney disease complicated with major adverse cardiovascular events*

YAN Beibei¹, PAN Caomin^{2△}, SHEN Xianwen³, HAN Jiang¹, ZHOU Xiaojuan¹

1. Department of Clinical Laboratory, the Fourth People's Hospital of Taizhou, Taizhou, Jiangsu 225300, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Nanjing, Jiangsu 210014, China; 3. Department of Nephrology, the Fourth People's Hospital of Taizhou, Taizhou, Jiangsu 225300, China

Abstract: Objective To investigate the changes and clinical significance of serum kynurenine (KYN) and quinolinic acid (QA) levels in elderly patients with chronic kidney disease (CKD) complicated with major adverse cardiovascular events (MACE). **Methods** A total of 156 elderly patients with CKD treated in the Fourth People's Hospital of Taizhou from February 2022 to February 2024 were selected as the CKD group, and were divided into the MACE group ($n=45$) and the non-MACE group ($n=111$) according to whether they were complicated with MACE. A total of 80 healthy people who underwent physical examination in the Fourth People's Hospital of Taizhou during the same period were selected as the control group. High performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry was used to measure the serum KYN and QA levels in each group. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors for MACE in elderly CKD patients. The receiver operating characteristic curve was used to analyze the predictive value of serum KYN and QA for MACE in elderly CKD patients. **Results** The levels of KYN and QA in CKD group were higher than

* 基金项目:江苏省卫生健康委科研课题(BJ22034)。

作者简介:严蓓蓓,女,副主任技师,主要从事医学检验、生化、诊断相关研究。△ 通信作者,E-mail:1716949122@qq.com。

those in control group ($P<0.05$). The age, levels of C-reactive protein, 24 h urinary protein, KYN and QA in MACE group were higher than those in non-MACE group ($P<0.05$). The increased levels of 24 h urinary protein, C-reactive protein, KYN and QA were risk factors for MACE in elderly CKD patients ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of combined detection of serum KYN and QA for predicting MACE in elderly CKD patients was 0.920(95%CI 0.891—0.959), which was greater than the AUC of KYN[0.836(95%CI 0.804—0.879)] and QA [0.843(95%CI 0.798—0.887)] alone, and the difference was statistically significant ($Z=4.023, 3.897, P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum KYN and QA are increased in elderly CKD patients with MACE, which are related to renal function. The combination of serum KYN and QA can effectively predict the risk of MACE in elderly CKD patients.

Key words: chronic kidney disease; kynurenine; quinolinic acid; major adverse cardiovascular events

慢性肾脏病(CKD)是由多种原因引起的肾脏结构及功能损伤,当发展为终末阶段时,需肾脏替代治疗^[1]。近年来研究发现,CKD能够诱发心肌缺血、血管钙化及心室重构等,导致患者主要心血管不良事件(MACE)的发生,是CKD患者的主要死亡原因之一^[2]。目前临床上常用的监测CKD的指标包括血肌酐、尿素氮等,但仍然难以准确评估CKD患者MACE的发生风险^[3]。色氨酸是人体必需氨基酸,大部分色氨酸通过犬尿氨酸(KYN)途径代谢,在吡哆胺 2,3 双加氧酶和色氨酸 2,3 双加氧酶作用下生成 KYN、喹啉酸(QA)等活性代谢产物^[4]。研究表明,CKD患者色氨酸分解代谢水平升高,导致 KYN、QA 等活性代谢产物水平升高,引起机体炎症反应加重,促进动脉粥样硬化的发生^[5-6]。目前对于血清 KYN、QA 评估CKD患者MACE发生风险的研究报道较少。因此,本研究检测老年CKD患者并发MACE的血清KYN、QA水平,分析二者的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 2 月至 2024 年 2 月于泰州市第四人民医院治疗的 156 例老年 CKD 患者为 CKD 组。纳入标准:(1)均为 CKD 3~5 期,CKD 诊断及分期符合相关标准^[7];(2)年龄≥60 岁,CKD 病史>6 个月,估计肾小球滤过率(eGFR)<60 mL/(min·1.73 m²);(3)尚未进行肾脏替代治疗;(4)临床病历资料完整。排除标准:(1)临床资料缺失;(2)乙型肝炎、结核病等感染性疾病的急性期;(3)已接受透析治疗;(4)合并孤立肾、肾积水及肾囊肿等疾病。CKD 组中男 95 例,女 61 例;年龄 60~78 岁,平均(65.25±4.73)岁;体重指数(BMI)16.67~27.52 kg/m²,平均(23.73±2.44)kg/m²。同期选取泰州市第四人民医院的 80 例体检健康者为对照组,其中男 50 例,女 30 例;年龄 60~73 岁,平均(64.74±4.30)岁;BMI 16.89~28.10 kg/m²,平均(23.89±3.29)kg/m²。两组性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究符合医院伦理相关要求,患者及家属对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 高效液相色谱-串联质谱系统由岛津 LC-20A 液相色谱仪(Shimadzu,日本)和 API5500 三重四级杆质谱仪(AB Sciex,美国)组成,配有溶剂输出系统(LC-20AD)、自动进样器(SIL-30AC)、柱温箱(CTO-20AC)和系统控制器(CBM-20A)。KYN 标准品购自加拿大 TRC 公司,QA 标准品购自美国 APEX-BIO 公司,纯度均>95%。甲醇(LC-MS 级, CAS67-56-1)、甲酸(LC-MS 级, CAS64-18-6)、乙腈(LC-MS 级, CAS75-05-8)购自上海百灵威公司,甲酸铵(谱级, CAS540-69-2)购自北京阿拉丁控股集团有限公司,二水磷酸二氢钠(色谱级, CAS13472-35-0)、十二水磷酸二钠(色谱级, CAS10039-32-4)购自国药集团化学试剂有限公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及检测 使用非抗凝真空采血管采集空腹外周静脉血 5 mL,以 4 000 r/min 离心 5 min,吸取上层血清转移至预先编号的 EP 管中。血清标本保存在-80℃冰箱,后经冷链运回实验室检测。实验前,提前 24 h 取出储存在-80℃的血清标本,依次放入-20℃和 4℃冰箱缓慢解冻。用移液器吸取 150 μL 上清液于预先编号的 2 mL 离心管中,每个样品加入 15 μL 内标混合液和 600 μL 1%甲酸水溶液,涡旋混匀 5 min,放置于 4℃冰箱待用。参考 ZHANG 等^[8]运用高效液相色谱-串联质谱法检测人血清色氨酸代谢产物的操作步骤检测血清 KYN、QA 水平。高效液相色谱条件:处理后的待测血清样品采用液相色谱仪连续自动进样 15 mL,在正离子模式下以固定流速 0.25 mL/min 进行梯度洗脱,流动相分别为 95%乙腈(0.1%甲酸)和 0.1%甲酸-0.1%甲酸铵水溶液,柱温 35℃,待测物流经色谱柱分离。质谱条件:采用正离子电喷雾电离模式,离子喷雾电压 5 500 V,离子源温度 550℃,气帘气压力 241.32 kPa,雾化气压力 344.74 kPa,辅助气压力 413.69 kPa。

1.3.2 观察指标 收集 CKD 患者高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病及冠心病等基础疾病病史。记录住院首次的 C 反应蛋白、血肌酐、eGFR、白蛋白、总胆固醇、血尿素氮、白细胞计数、低密度和高密度脂蛋白

胆固醇及 24 h 尿蛋白量。

1.3.3 分组方法 所有 CKD 患者根据是否并发 MACE,分为非 MACE 组($n=111$)和 MACE 组($n=45$)。MACE 定义为心肌梗死、心力衰竭、心绞痛复发及严重心率失常等,同时经临床和实验室检查及影像学检查确诊^[9]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件分析数据。经 K-S 正态性检验符合正态性分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析老年 CKD 患者并发 MACE 的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 KYN、QA 对老年 CKD 患者并发 MACE 的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CKD 组和对照组血清 KYN、QA 水平比较 CKD 组血清 KYN、QA 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 MACE 组和非 MACE 组临床资料比较 MACE 组年龄、C 反应蛋白、24 h 尿蛋白量、KYN、QA 水平高于非 MACE 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 老年 CKD 患者并发 MACE 的危险因素分析 以患者是否并发 MACE 为因变量(1=是,0=否),以 C 反应蛋白(原值录入)、24 h 尿蛋白量(原值录入)、血清 KYN(原值录入)、QA(原值录入)为自变量行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,24 h 尿蛋白量、C 反应蛋白、KYN、QA 水平升高是影响老年 CKD 患者并发 MACE 的危险因素。见表 3。

表 1 CKD 组和对照组血清 KYN、QA 水平比较($\bar{x}\pm s$,nmol/L)

组别	<i>n</i>	KYN	QA
CKD 组	156	53.04±7.36	150.11±9.40
对照组	80	20.24±5.30	60.40±7.13
<i>t</i>		35.413	74.984
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 血清 KYN、QA 对老年 CKD 患者并发 MACE 的预测价值 血清 KYN、QA 联合检测预测老年 CKD 患者并发 MACE 的曲线下面积(AUC)为 0.920(95%CI 0.891~0.959),大于 KYN 单独检测的 AUC[0.836(95%CI 0.804~0.879)]、QA 单独检测的 AUC[0.843(95%CI 0.798~0.887)],差异有统计学意义($Z=4.023,3.897$,均 $P<0.001$)。见表 4。

表 2 MACE 组和非 MACE 组临床资料比较($\bar{x}\pm s$ 或 n/n 或 $n(\%)$ 或 $n/n/n$)

项目	非 MACE 组($n=111$)	MACE 组($n=45$)	t/χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	64.18±4.13	67.90±5.09	6.035	<0.001
男/女	64/47	31/14	1.696	0.193
BMI(kg/m ²)	23.77±3.53	23.64±3.06	0.216	0.829
高血压	34(30.63)	20(44.44)	2.700	0.100
糖尿病	13(11.71)	6(13.33)	1.816	0.178
慢性阻塞性肺疾病	11(9.91)	7(15.56)	1.000	0.317
冠心病	19(17.12)	13(28.89)	2.721	0.099
CKD 分期(3/4/5 期)	35/46/30	20/15/10	2.341	0.310
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	20.18±6.37	18.31±6.54	1.648	0.101
白细胞计数($\times 10^9/L$)	11.67±3.17	12.58±3.38	1.594	0.113
C 反应蛋白(mg/L)	10.78±3.20	16.24±3.13	9.715	<0.001
血肌酐(μ mol/L)	828.97±130.41	689.51±120.93	6.176	0.073
血尿素氮(mmol/L)	11.15±3.38	12.22±3.38	1.788	0.076
24 h 尿蛋白量(g)	1.45±0.34	1.87±0.31	7.165	<0.001
白蛋白(g/L)	21.67±7.14	19.60±6.69	1.670	0.097
总胆固醇(mmol/L)	4.40±0.87	4.63±0.91	1.476	0.142
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.44±0.65	1.38±0.70	0.511	0.610
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.72±0.56	2.90±0.67	1.716	0.088
KYN(nmol/L)	47.16±7.89	67.54±7.04	15.061	<0.001
QA(nmol/L)	122.95±9.78	217.10±8.95	55.784	<0.001

表 3 老年 CKD 患者并发 MACE 的危险因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
C 反应蛋白	0.466	0.123	14.354	<0.001	1.628	1.493~1.799
24 h 尿蛋白量	0.463	0.119	15.666	<0.001	1.589	1.258~2.006
KYN	0.472	0.152	9.463	<0.001	1.603	1.190~2.160
QA	0.550	0.167	10.847	<0.001	1.733	1.249~2.404

表 4 血清 KYN、QA 对老年 CKD 患者并发 MACE 的预测价值

项目	AUC (95%CI)	约登指数	最佳临界值	灵敏度	特异度
KYN	0.836(0.804~0.879)	0.605	58.23 nmol/L	0.755	0.850
QA	0.843(0.798~0.887)	0.625	157.02 nmol/L	0.803	0.822
联合检测	0.920(0.891~0.959)	0.723	—	0.922	0.801

注：—为此项无数据。

3 讨 论

老年 CKD 患者由于机体各项机能衰退,常合并多种基础疾病,临床容易发生 MACE 并导致患者死亡。CKD 患者 MACE 发生的病理生理学机制除与高血压、糖尿病等传统的心血管疾病危险因素外,还与慢性炎症、贫血、钙磷代谢失常及尿毒症毒素蓄积等因素有关^[10]。研究老年 CKD 患者并发 MACE 的危险因素,对改善患者临床结局意义重大。

色氨酸代谢是机体神经和免疫调节的重要代谢通路,也是血管稳态和细胞免疫功能的关键调节机制。KYN 通路是机体色氨酸的主要代谢通路,机体 95% 的色氨酸经 KYN 途径代谢生成 KYN、QA 等生物活性物质。KYN 经 KYN 转移酶、KYN 酶及 KYN3 单加氧酶 3 个酶促反应分解生成 QA^[11]。生理状态下,QA 经喹啉酸酯磷酸核糖基转移酶分解为氧化型辅酶 I,维持机体能量代谢平衡^[12]。有研究表明,CKD 患者血清 KYN、QA 等色氨酸分解代谢产物水平明显升高,检测 KYN、QA 水平能够有效预测患者心血管疾病发生的风险^[13]。色氨酸 KYN 通路代谢异常引起 KYN、QA 等代谢产物水平升高,促进线粒体功能损伤、氧化应激反应及细胞凋亡等过程,导致冠心病、高血压等心血管系统疾病的发生,增加急性心肌梗死、心力衰竭及心源性猝死等的风险,是潜在的评估 MACE 发生风险的血清标志物。本研究中,老年 CKD 患者并发 MACE 的血清 KYN、QA 水平升高,提示 KYN、QA 水平升高参与 CKD 患者并发 MACE 的过程,这与 BENITEZ 等^[14]学者研究结果一致。分析其机制,CKD 患者机体处于炎症状态,干扰素 γ 、白细胞介素 6 及肿瘤坏死因子 α 等炎症因子水平升高,从而激活肝脏中吡哆胺 2,3 双加氧酶和色氨酸 2,3 双加氧酶的表达,促进色氨酸经 KYN 途径进行代谢,导致血清 KYN、QA 水平升高^[15]。本研究观察到老年 CKD 患者并发 MACE 的血清 KYN、QA 水平升高,其原因一方面是 CKD 患者机体的慢性炎

症状态能够激活机体色氨酸代谢,导致血清 KYN、QA 产生增多^[15],另一方面是由于 CKD 患者的肾功能损伤引起色氨酸分解代谢物 KYN、QA 经肾脏排泄减少,造成 CKD 患者血清 KYN、QA 水平升高^[16]。本研究中,KYN、QA 是影响老年 CKD 患者并发 MACE 的危险因素,表明血清 KYN、QA 水平升高能够明显增加老年 CKD 患者并发 MACE 的发生风险。分析其原因,一方面是 KYN、QA 水平升高能够诱导单核细胞趋化蛋白-1 和巨噬细胞炎症蛋白 1 β 的表达,促进血管内皮细胞巨噬细胞及中性粒细胞等的炎症浸润,引起氧化应激损伤,导致血管内皮功能障碍,促进冠状动脉粥样硬化的发生,同时大量基质金属蛋白酶的分泌产生能降解斑块的纤维帽,增加冠状动脉粥样硬化斑块的不稳定性及斑块破裂的风险,导致 MACE 的发生^[17]。此外,KYN、QA 还能激活冠状动脉血管内皮细胞中的芳基羟受体,增加氧化应激水平,造成血管内皮细胞损伤,血管平滑肌细胞过度增殖引起管腔狭窄,巨噬细胞过度激活引起组织因子表达增加,血小板大量聚集黏附于狭窄的冠状动脉血管,导致冠状动脉血管附壁血栓的形成,引起急性心肌梗死等急性冠脉综合征的发生^[18-19]。本研究中,血清 KYN、QA 联合能有效预测老年 CKD 患者并发 MACE 的发生风险。既往研究证实,KYN 能够增加有心血管疾病病史患者再次发生急性心肌梗死及急性冠脉综合征的发生风险^[20]。此外,颈动脉内-中膜厚度是评估冠心病患者 MACE 发生的重要预测因子。有研究在 106 例 CKD 患者中发现,血清 QA 水平与颈动脉内-中膜厚度呈正相关,检测 QA 有助于评估 CKD 患者 MACE 的发生概率^[13]。因此,老年 CKD 患者并发 MACE 的血清 KYN、QA 水平升高,二者联合可能是新的评估老年 CKD 患者并发 MACE 的血清标志物。另外,本研究中 C 反应蛋白,24 h 尿蛋白量也是影响老年 CKD 患者并发 MACE 的危险因素,与既往研究报道一致^[3,21]。C 反应蛋白是炎症

急性期的非特异性标志物,有助于心血管疾病危险性的筛查和预测再发性心血管疾病的风险分级。24 h 尿蛋白量升高提示患者肾功能状况较差,机体的糖脂代谢显著改变,钙磷代谢调节失调,心脑血管负担重,增加 MACE 的发生风险。

综上所述,老年 CKD 患者并发 MACE 的血清 KYN、QA 水平升高,二者与患者肾功能指标有关,血清 KYN、QA 联合检测有助于评估老年 CKD 患者并发 MACE 的发生风险,指导评估患者的临床预后。临床上可参考老年 CKD 患者血清 KYN、QA 水平,对不同 MACE 发生风险的老年 CKD 患者进行分层,以改善患者的预后。本研究也存在一定的不足,本研究是回顾性研究,样本量有限,未对其他色氨酸代谢产物进行研究,有待今后设计前瞻性、大样本量的临床试验,全面评估色氨酸代谢产物对老年 CKD 患者并发 MACE 的预测价值。

参考文献

- [1] CHARLES C, FERRIS A H. Chronic kidney disease[J]. Prim Care, 2020, 47(4): 585-595.
- [2] BATRA G, LAKIC G T, LINDBÄCK J, et al. Interleukin 6 and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and chronic coronary syndrome[J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(12): 1440-1445.
- [3] 庞苏迎, 王春玲, 李美, 等. 血浆皮质醇、肾素水平与老年慢性肾脏病 3~5 期患者主要不良心血管事件发生的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(24): 2986-2990.
- [4] CORREIA A S, VALE N. Tryptophan metabolism in depression: a narrative review with a focus on serotonin and kynurenine pathways[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15): 8493-8499.
- [5] REN Q, CHENG L, GUO F, et al. Fisetin improves hyperuricemia-induced chronic kidney disease via regulating gut microbiota-mediated tryptophan metabolism and aryl hydrocarbon receptor activation[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(37): 10932-10942.
- [6] LIU W, GUO P, DAI T, et al. Metabolic interactions and differences between coronary heart disease and diabetes mellitus: a pilot study on biomarker determination and pathogenesis[J]. J Proteome Res, 2021, 20(5): 2364-2373.
- [7] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-266.
- [8] ZHANG A, RIJAL K, NG S K, et al. A mass spectrometric method for quantification of tryptophan-derived uremic solutes in human serum[J]. J Biol Methods, 2017, 4(3): 75-83.
- [9] MARSAL J R, URRETA-BARALLOBRE I, UBEDA-CARRILLO M, et al. Sample size requirement in trials that use the

composite endpoint major adverse cardiovascular events (MACE): new insights[J]. Trials, 2022, 23(1): 1037-1042.

- [10] PROVENZANO R, SZCZECHECH L, LEONG R, et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat for treatment of anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD: pooled results of three randomized clinical trials[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2021, 16(8): 1190-1200.
- [11] JOISTEN N, RUAS J L, BRAIDY N, et al. The kynurenine pathway in chronic diseases: a compensatory mechanism or a driving force? [J]. Trends Mol Med, 2021, 27(10): 946-954.
- [12] QIAO P, ZHANG C, YU J, et al. Quinolinic acid, a tryptophan metabolite of the skin microbiota, negatively regulates NLRP3 inflammasome through AhR in psoriasis[J]. J Invest Dermatol, 2022, 142(8): 2184-2193.
- [13] KONJE V C, RAJENDIRAN T M, BELLOVICH K, et al. Tryptophan levels associate with incident cardiovascular disease in chronic kidney disease[J]. Clin Kidney J, 2020, 14(4): 1097-1105.
- [14] BENITEZ T, VANDERWOUDE E, HAN Y, et al. Kynurenine pathway metabolites predict subclinical atherosclerotic disease and new cardiovascular events in chronic kidney disease[J]. Clin Kidney J, 2022, 15(10): 1952-1965.
- [15] SAVITZ J. The kynurenine pathway: a finger in every pie[J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(1): 131-147.
- [16] THOMAS T, STEFANONI D, REISZ J A, et al. COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism, correlating with IL-6 levels and renal status[J]. JCI Insight, 2020, 5(14): 1403-1411.
- [17] MOR A, KALASKA B, PAWLAK D. Kynurenine pathway in chronic kidney disease: what's old, what's new, and what's next? [J]. Int J Tryptophan Res, 2020, 13(5): 1178-1182.
- [18] DOU L, POITEVIN S, SALLÉE M, et al. Aryl hydrocarbon receptor is activated in patients and mice with chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2018, 93(4): 986-999.
- [19] RAVID J D, KAMEL M H, CHITALIA V C. Uraemic solutes as therapeutic targets in CKD-associated cardiovascular disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(6): 402-416.
- [20] PIRES A S, GUPTA S, BARTON S A, et al. Temporal profile of kynurenine pathway metabolites in a rodent model of autosomal recessive polycystic kidney disease[J]. Int J Tryptophan Res, 2022, 29(15): 1178-1183.
- [21] GUEDES M, MUENZ D G, ZEE J, et al. Serum biomarkers of iron stores are associated with increased risk of all-cause mortality and cardiovascular events in nondialysis CKD patients, with or without anemia[J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(8): 2020-2030.