

# D-氨基酸代谢物在慢性肾小球肾炎 中的研究进展及其跨疾病意义

黄悦宁<sup>1</sup>, 张文娟<sup>2,▲</sup>

(1. 赣南医科大学医学技术学院 江西省赣州市 341000; 2. 赣南医科大学第一附属医院检验科 江西省赣州市 341000)

## 摘要

D-氨基酸 (D-amino acids, D-AAs) 作为一类重要的手性小分子, 在体内表现出与 L-氨基酸不同的代谢特征, 其动态变化与多种疾病的发生发展密切相关。近年来, 随着手性代谢研究的不断深入, D-AAs 在肾脏疾病中的潜在作用逐渐受到关注, 尤其在慢性肾小球肾炎 (chronic glomerulonephritis, CGN) 中, 其水平变化与肾功能状态及疾病进展存在一定关联。本文围绕 D-AAs 的生物学特性及手性选择性代谢特征, 综述其在 CGN 及相关疾病中的研究进展, 重点分析其在肾脏功能评估、生物标志物筛选及跨疾病应用中的潜在价值, 并总结人工智能与高通量检测技术在 D-AAs 研究中的应用进展。最后, 对 D-AAs 在肾脏疾病中的作用机制、临床转化前景及未来研究方向进行展望, 以期 CGN 的早期诊断、预后评估及精准干预提供参考。

关键词: D-氨基酸; 慢性肾小球肾炎; 生物标志物; 肾脏疾病; 代谢组学; 微生物组

中图分类号: Q517; R692.6

## 引言

慢性肾小球肾炎 (chronic glomerulonephritis, CGN) 是一类以肾小球炎症及细胞增殖为主要特征的免疫介导性疾病, 包括 IgA 肾病、膜性肾病等亚型, 临床常表现为蛋白尿、血尿和高血压等<sup>[1]</sup>。这类疾病可根据发病机制的不同分为免疫复合物相关性、寡免疫复合物性、抗肾小球基底膜性、单克隆免疫球蛋白相关性及 C3 肾病等类型<sup>[2]</sup>。长期炎症反应可引发肾单位损伤, 并伴随肾间质纤维化, 最终导致肾功能逐渐丧失, 进展为慢性肾衰竭<sup>[3]</sup>。CGN 负担在全球范围

通信作者: 张文娟, E-mail: [wjzhang\\_kyuu@gmu.edu.cn](mailto:wjzhang_kyuu@gmu.edu.cn)

基金项目: 1. 国家自然科学基金项目 (地区项目), 82560417, 手性代谢物作为慢性肾炎新型诊断标志物的临床价值及其作用机制研究; 2. 赣州市科技计划项目 (领军人才项目), GZ2024YLJ122, 慢性肾炎手性代谢标志物的鉴定及临床应用。

内持续存在，在我国及亚洲人群中尤为常见<sup>[4,5]</sup>。但部分血清学指标可在临床症状出现前提示疾病活动性变化，但其敏感性和特异性仍存在一定局限<sup>[6]</sup>。因此进一步寻找更为敏感的生物标志物，对于疾病的早期识别与进展评估具有重要意义。

从有机立体化学角度看，手性分子缺乏对称性，其对映体互为镜像但不可重叠。自然界中，生物体以L-氨基酸（L-amino acids, L-AAAs）和D-糖作为能源被认为是生命的普遍特征之一<sup>[7]</sup>，而D-氨基酸（D-amino acids, D-AAAs）在体内含量相对较低<sup>[8]</sup>。近年来的研究发现，D-AAAs在体内也具有一定的生物学功能，其水平变化与多种疾病密切相关。尤其在肾脏疾病中<sup>[9,10]</sup>，D-AAAs的代谢受肾小球滤过及肾小管重吸收等过程调控，表现出一定的手性选择性特征<sup>[9,11]</sup>。近年来研究提示，D-AAAs不仅是代谢副产物，更可能作为反映肾单位功能状态的敏感读出分子，在肾脏疾病早期评估中具有潜在应用价值<sup>[12]</sup>。

本综述对D-AAAs的生物学特性及其在慢性肾小球肾炎中的研究进展进行系统梳理，重点探讨其在早期诊断、疾病监测及个体化治疗中的应用潜力，并分析其跨疾病意义，以期为肾脏疾病的临床研究与转化提供参考。

## 1 D-AAAs的生物学特性及其手性选择性代谢特征

D-AAAs在体内具有独特的立体结构，其与L-AAAs互为对映体，在生物过程中可被酶、受体及其他结合分子识别为不同的分子实体。由于其与结合位点的解离常数存在差异，往往表现出不同的生物学效应及药理反应<sup>[13]</sup>。近年来研究表明，基于D-AAAs构建的功能分子在疾病干预中表现出一定应用潜力，尤其在肿瘤治疗方面显示出较高的生物学活性。例如，D-精氨酸基超分子组装体在相同条件下较L-精氨酸体系表现出更显著的抗肿瘤效果<sup>[14]</sup>，提示手性结构差异可显著影响生物学效应，并为其在相关疾病中的潜在应用提供了依据。

在肾脏生理过程中，D-AAAs表现出明显的手性选择性代谢特征。研究表明，D-AAAs的排泄分数（fractional excretion, FE）通常高于L-AAAs，这与肾脏对不同构型分子的选择性处理能力有关<sup>[15]</sup>。在人体中，D-AAAs在血浆与尿液中的分布亦呈现显著差异：血浆中多种D-AAAs如D-天冬酰胺（D-Asparagine, D-Asn）、D-丙氨酸（D-alanine, D-Ala）、D-丝氨酸（D-serine, D-Ser）和D-脯氨酸（D-proline, D-Pro）含量不足L-AAAs的1%，但在尿液中的比例明显升高，提示其排泄特征具有明显的手性选择性差异。此外，血浆D-AAAs及其D/L比值与血尿素氮、肌酐和胱抑素C等肾功能指标具有良好相关性，提示其可能反映肾小球滤过及肾小管功能状态<sup>[16]</sup>。综上，D-AAAs在体内的手性选择性代谢特征不仅反映了肾脏对小分子物质的处理能力，也为其作为疾病相关生物标志物提供了重要的理论基础。

## 2 D-AAs 在 CGN 中的应用及其跨疾病意义

在 CGN 相关研究中，尽管针对手性代谢物的系统性研究仍相对有限，但已有研究提示，氨基酸对映体比例可能受到机体代谢状态、酶促反应及微生物代谢等多种因素影响，从而导致体液或组织中 D/L-AAs 比例发生改变，并与疾病状态相关。例如，在免疫球蛋白 A 肾病（IgA nephropathy, IgAN）中，研究发现与健康对照相比，患者尿液中多数 L-AAs 浓度升高，而 D-AAs 水平相对降低<sup>[17]</sup>，提示 D/L-AAs 谱在一定程度上可反映肾脏病理状态变化。鉴于 IgAN 属于 CGN 的重要亚型，上述结果为 D-AAs 在 CGN 中的潜在生物标志物价值提供了间接支持，但其在不同病理类型中的一致性 & 特异性仍有待进一步研究。

在多种肾脏疾病中，D-AAs 尤其是 D-丝氨酸对肾功能变化表现出较高敏感性。研究显示，血浆 D-丝氨酸水平与肾小球滤过率（GFR）密切相关，且较传统指标更少受肌肉量、年龄及性别等因素影响，其变化在 IgAN、糖尿病肾病及系统性红斑狼疮相关肾损伤等多种肾脏疾病中呈升高趋势<sup>[11, 18]</sup>。此外，部分研究表明，尿液中 D/L-AAs 比值（以 D-Ser/L-Ser 为代表）在检测肾功能异常方面较血浆指标更为敏感，提示其在早期肾功能异常检测中的潜在优势<sup>[19]</sup>。

在肿瘤相关研究中，D-AAs 水平同样呈现异常变化。基于尿液中的 D-Ala 及其他 D/L-AAs 构建的多变量模型在结直肠癌诊断中表现出极高判别能力（AUC≈0.99）<sup>[20]</sup>。此外，体外研究显示，不同 D-AAs 可通过差异性机制调控细胞应答。在人肝癌细胞（HepG2）中，D-Ser 通过调控氧化应激及炎症相关信号通路诱导细胞凋亡，而 D-Ala 虽同样激活炎症相关反应，但未引起显著凋亡，提示不同 D-AAs 在细胞应答中的功能存在差异<sup>[21]</sup>。在代谢性疾病中，糖尿病患者体内 D/L-AAs 谱亦发生改变。例如，有研究基于头发样本发现，男性糖尿病患者中多种 L-AAs 及 D-Ala 水平均显著升高，而女性患者的主要表现为 D-Ala 升高<sup>[22]</sup>，提示 D/L-AAs 谱在代谢异常状态下呈现性别相关差异。在神经系统疾病中，D-AAs 亦表现出疾病类型相关的特征性变化。例如，在神经胶质瘤组织中，D-Asn 水平升高，而在胶质母细胞瘤（glioblastoma, GBM）患者的血液和尿液中，其水平则显著降低，且尿液中 D-Asn 可有效区分患者与健康人群（AUC 为 0.93）<sup>[23]</sup>。此外，在认知功能障碍相关研究中，基于 D-AAs 对映体比例构建的组合指标亦表现出一定判别能力（AUC 约为 0.80）。上述结果提示，D-AAs 在不同类型神经系统疾病中的调控模式可能存在差异。在心血管疾病中，尽管现有研究多基于整体代谢组学特征进行分析，但部分手性相关代谢物亦被纳入差异代谢物筛选范围。例如，在急性心肌梗死的代谢组学研究中，检测到 D-天冬氨酸（D-aspartic acid）及顺式-4-羟基-D-脯氨酸（cis-4-hydroxy-D-proline）等手性相关代谢物<sup>[24]</sup>，提示 D-AAs 可能参与心血管

疾病相关代谢改变过程。然而，其特异性作用及手性选择性意义仍有待进一步研究。

### 3 未来研究方向

#### 3.1 肠道菌群-D-AAs-肾脏轴

肠道菌群-肾脏轴在维持机体代谢稳态及免疫调节中发挥重要作用。既往研究表明，肠道菌群失调可影响宿主代谢环境，并参与多种肾脏疾病的发生发展过程<sup>[25]</sup>。在慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）患者中，肠道微生物群组成发生改变，部分产 D-AAs 的细菌丰度升高，从而影响体内 D-AAs 水平。有研究发现，CKD 合并糖尿病患者中产 D-丙氨酸的链球菌属丰度升高，并与血浆 D-丙氨酸水平呈正相关<sup>[26]</sup>。此外，D-AAs、线粒体功能及肠道微生物群之间可能存在复杂的相互作用关系。已有研究提示，D-AAs 可能通过调节肠道微生物群及细胞代谢状态间接影响线粒体功能，而线粒体稳态亦可能反向调节肠道微生物群组成<sup>[27]</sup>。尽管该“肠道菌群-D-AAs-线粒体”轴的具体机制尚未完全阐明，但其在肾脏疾病中的潜在作用值得进一步探索。在临床层面，针对肠道微生物群的干预如饮食调节、益生菌、益生元及粪菌移植等，可能有助于改善 CKD 相关代谢紊乱并延缓疾病进展<sup>[27, 28]</sup>，但其是否通过调控 D-AAs 代谢发挥作用仍需进一步研究。

#### 3.2 人工智能与检测技术发展

随着分析技术的不断发展，将高灵敏度手性检测方法与数据驱动模型相结合，正在为 D-AAs 研究提供新的技术路径。在 D/L-AAs 分析过程中，色谱分离条件的优化仍是实现 D/L-AAs 精准分析的关键步骤。近年来，有研究基于多元回归模型构建流动相条件预测体系，可在有限实验数据基础上实现对色谱分离条件的有效预测，从而优化 D/L-AAs 的分离过程。结合平行手性衍生化策略（如 DMT (S) 和 DiPT (S)），该方法可在单次液相色谱运行中实现多种 D/L-AAs 的同步检测，并在一定程度上提高分析效率和检测通量<sup>[28]</sup>。

在此基础上，D-AAs 数据分析逐渐由传统统计方法向数据驱动模型拓展。机器学习方法在 D-AAs 谱分析中的应用不断增加。通过高通量检测技术对外周血中的 D-AAs 谱进行系统分析，如 D-Ala 和 D-Pro 比例，并结合多种机器学习模型，包括逻辑回归、随机森林、核支持向量机及人工神经网络，可对不同疾病状态进行区分，并在轻度认知障碍等疾病筛查中表现出一定的预测能力<sup>[29, 30]</sup>。该类研究表明，D-AAs 谱结合机器学习分析有望用于疾病风险评估，并具有潜在应用价值。

除疾病检测外，类似的高通量与人工智能策略也被应用于 D-AAs 功能组合的筛选。相关研究通过在大规模参数空间中进行系统搜索，结合机器算法快速

识别具有较高抗生物膜活性的 D-AAs 组合，并进一步揭示其与抗生素之间的协同作用关系<sup>[31]</sup>。尽管该类研究主要集中于抗菌及生物材料领域，但其方法学框架为 D-AAs 在功能调控及潜在治疗应用中的拓展提供了新的思路。

总体而言，人工智能与高通量检测技术的结合正在推动 D-AAs 研究从“定量检测”向“多维数据解析与功能挖掘”转变。然而，现有研究多集中于方法学开发及初步应用探索，其在临床场景中的可重复性、稳定性及实际转化价值仍需进一步系统验证。

### 3.3 个性化医学与潜在治疗应用

近年来，D-AAs 在肾脏疾病干预中的潜在作用逐渐受到关注。动物实验研究表明，D-Ala 在缺血再灌注诱导的急性肾损伤模型中可通过抑制活性氧生成并改善线粒体膜电位，从而减轻肾小管上皮细胞损伤<sup>[32]</sup>。此外，在慢性肾病模型中，D-半胱氨酸（D-Cysteine, D-Cys）亦表现出一定的肾功能保护作用，可降低血清肌酐及尿素氮水平<sup>[33]</sup>。上述研究提示，D-AAs 在不同类型肾损伤中的保护效应可能涉及氧化应激及线粒体功能调控等机制，但其具体作用路径仍需进一步阐明。

在此基础上，含 D-AAs 的治疗性肽为其在药物开发中的应用提供了新的方向。相较于以 L-AAs 为主的传统肽类药物，D-AAs 肽通常具有更高的体内稳定性，并广泛存在于非核糖体肽中或可在合成过程中通过构型转化形成<sup>[34]</sup>。这一特性使其在抗感染及免疫调节等领域展现出潜在优势，并为 D-AAs 在个体化治疗中的应用提供了重要的分子基础。

此外，基于 D-AAs 构建的纳米材料亦展现出一定的应用前景。聚 D-AAs 纳米颗粒可通过干扰细菌肽聚糖结构并破坏生物膜稳定性，从而发挥抗菌作用<sup>[35]</sup>。尽管该类研究主要集中于感染控制领域，其与肾脏疾病的直接关联仍相对有限，但其在复杂疾病干预中的潜在应用价值仍有待进一步验证。

## 4 结论

对映体小分子的动态变化正在成为疾病相关生物标志物研究中的重要方向。作为典型的手性代谢物，D-AAs 在体内表现出与 L-AAs 不同的代谢特征，其水平变化已在肿瘤、代谢性疾病、神经系统疾病及心血管疾病等多种病理状态中被观察到，并与疾病进程存在一定关联。尤其在肾脏疾病中，D-AAs 基于其手性选择性代谢特征，对肾功能变化表现出较高敏感性。相关研究表明，D-AAs 及其对映体比例在一定程度上可反映肾小球滤过及肾小管功能状态，提示其在慢性肾小球肾炎等疾病中的潜在生物标志物价值。尽管现有研究已从多个层面提示 D-AAs 在肾脏疾病中的应用前景，但其在肾脏局部微环境中的具体作用机制仍有待进一步阐明，尤其是其与肾小球滤过屏障损伤及肾小管功能改

变之间的因果关系尚不明确。此外，D-AAAs的来源如内源性代谢与肠道菌群贡献，及其在体内不同器官间的动态调控网络仍缺乏系统性认识，这在一定程度上限制了其生物学解释深度与临床应用转化。

随着分析技术的发展，高灵敏度手性检测方法与数据驱动模型如机器学习的结合，正在推动D-AAAs研究由单一指标检测向多维数据整合分析转变。相关方法在提高检测通量与分析精度的同时，也为疾病风险评估与功能挖掘提供了新的工具。然而，目前多数研究仍处于方法学开发或初步应用阶段，其在临床场景中的稳定性、可重复性及标准化体系仍需进一步建立。

综上，D-AAAs作为新兴手性生物标志物，在CGN和其他疾病中的研究已显示出良好发展潜力。未来研究需进一步结合多组学策略与机制研究，明确其在疾病发生发展中的功能定位，并推动高通量、自动化检测平台的建立，以促进其在早期诊断、预后评估及个体化干预中的临床转化。同时，围绕手性代谢调控的干预策略亦有望为肾脏疾病的精准治疗提供新的思路。

## 参考文献

- [1] CHADBAN S J, ATKINS R C. Glomerulonephritis[J]. *The Lancet*, 2005, 365(9473): 1797-1806.
- [2] SETHI S, HAAS M, MARKOWITZ G S, et al. Mayo clinic/renal pathology society consensus report on pathologic classification, diagnosis, and reporting of GN[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(5): 1278-1287.
- [3] BĘDZICHOWSKA A, JOBS K, KLOC M, et al. The assessment of the usefulness of selected markers in the diagnosis of chronic kidney disease in children[J]. *Biomark Insights*, 2021, 16: 11772719211011173.
- [4] LI Y, YU X, ZHANG W, et al. Epidemiological characteristics and pathological changes of primary glomerular diseases[J]. *PLoS One*, 2022, 17(8): e0272237.
- [5] HU J, KE R, TEIXEIRA W, et al. Global, regional, and national burden of CKD due to glomerulonephritis from 1990 to 2019: A systematic analysis from the global burden of disease study 2019[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023, 18(1): 60-71.
- [6] HRICIK D E, CHUNG-PARK M, SEDOR J R. Glomerulonephritis[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(13): 888-899.
- [7] MUNEGUMI T. Aldolase as a chirality intersection of l-amino acids and d-sugars[J]. *Orig. Life Evol. Biosph*, 2015, 45(1): 173-182.
- [8] SHIMODA M, HIRAOKA B Y. D-amino acids in human health and disease: Dual functions, metabolic regulation, and therapeutic potential[J]. *BioChem*, 2026, 6(2): 10.
- [9] POLLEGIONI L, KUSTRIMOVIC N, PIUBELLI L, et al. D-amino acids: New functional insights[J]. *Febs j*, 2025, 292(17): 4395-4417.
- [10] KIMURA T, SAKAI S, ISAKA Y. D-serine as a sensor and effector of the kidney[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2023, 27(11): 891-900.
- [11] OKUSHIMA H, IWATA Y, HESAKA A, et al. Intra-body dynamics of D-serine reflects the origin of kidney diseases[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2021, 25(8): 893-901.
- [12] FURUICHI K, IWATA Y. D-amino acids in kidney diseases[J]. *Kidney360*, 2024, 5(2): 173-174.
- [13] LU H. Stereoselectivity in drug metabolism[J]. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*, 2007, 3(2): 149-158.
- [14] ZHOU J, GU J, SUN X, et al. Supramolecular chiral binding affinity-achieved efficient synergistic cancer therapy[J]. *Advanced Science*, 2024, 11(16): 2308493.
- [15] KIMURA T, HESAKA A, ISAKA Y. D-amino acids and kidney diseases[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(5): 404-410.
- [16] SUZUKI M, SHIMIZU-HIROTA R, MITA M, et al. Chiral resolution of plasma amino acids reveals enantiomer-selective associations with organ functions[J]. *Amino Acids*, 2022, 54(3): 421-432.

- [17] ZHA Z, WANG R, WANG Q, et al. A fast and efficient liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for measuring L- and D-amino acids in the urine of patients with immunoglobulin a nephropathy[J]. *Biomed Chromatogr*, 2024, 38(6): e5866.
- [18] KAWAMURA M, HESAKA A, TANIGUCHI A, et al. Measurement of glomerular filtration rate using endogenous D-serine clearance in living kidney transplant donors and recipients[J]. *Eclinicalmedicine*, 2022, 43.
- [19] SASABE J, SUZUKI M, MIYOSHI Y, et al. Ischemic acute kidney injury perturbs homeostasis of serine enantiomers in the body fluid in mice: Early detection of renal dysfunction using the ratio of serine enantiomers[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86504.
- [20] DENG W, YE C, WANG W, et al. LC-MS analysis of chiral amino acids in human urine reveals d-amino acids as potential biomarkers for colorectal cancer[J]. *Journal of Chromatography B*, 2024, 1245: 124270.
- [21] YAP S H, LEE C S, ZULKIFLI N D, et al. D-amino acids differentially trigger an inflammatory environment in vitro[J]. *Amino Acids*, 2024, 56(1): 6.
- [22] WANG S, ZHOU X, WANG X, et al. Simultaneous determination of free DL-amino acids in human hair with a novel DBD-M-Pro derivatization by UHPLC-HRMS: An application in diabetes patients[J]. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2024, 251: 116425.
- [23] NAKADE Y, KINOSHITA M, NAKADA M, et al. Urinary D-asparagine level is decreased by the presence of glioblastoma[J]. *Acta Neuropathol. Commun*, 2024, 12(1): 122.
- [24] ZHOU J, HOU H-T, SONG Y, et al. Metabolomics analysis identifies differential metabolites as biomarkers for acute myocardial infarction[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(5): 532.
- [25] STAVROPOULOU E, KANTARTZI K, TSIGALOU C, et al. Focus on the gut–kidney axis in health and disease[J]. *Front. Med*, 2021, 7: 620102.
- [26] NAKADE Y, IWATA Y, SAKAI N, et al. Increased levels of oral streptococcus-derived D-alanine in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus[J]. *Sci. Rep*, 2022, 12(1): 21773.
- [27] THUY LINH H, NAKADE Y, WADA T, et al. The potential mechanism of D-amino acids - mitochondria axis in the progression of diabetic kidney disease[J]. *Kidney Int Rep*, 2025, 10(2): 343-354.
- [28] TSUJI K, UCHIDA N, NAKANOH H, et al. The gut-kidney axis in chronic kidney diseases[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 15(1).
- [29] YANAGISAWA T, TAKAYAMA T, SUGIYAMA E, et al. Development of a highly sensitive analytical method of D and L-amino acids constructed by multiple regression prediction and novel chiral derivatization reagents for uhplc-esi-ms/ms analysis[J]. *Chromatography*, 2025, 46(3): 135-144.
- [30] SUGIKI S, TSUCHIYA S, KIMURA R, et al. Examination of the relationship between D-amino acid profiles and cognitive function in individuals with mild cognitive impairment: A machine learning approach[J]. *Int. J. Neuropsychopharmacol*, 2025, 28(4): pyaf016.
- [31] YANG J, RAN Y, LIU S, et al. Synergistic D-amino acids based antimicrobial cocktails formulated via high-throughput screening and machine learning[J]. *Adv. Sci*, 2024, 11(9): 2307173.
- [32] IWATA Y, NAKADE Y, KITAJIMA S, et al. Protective effect of D-alanine against acute kidney injury[J]. *Am. J. Physiol. - Ren. Physiol*, 2022, 322(6): F667-F679.
- [33] XIANG X, TAO C, REN J. Protective effect of D-cys on renal function in mice with chronic kidney disease[J]. *Food Frontiers*, 2024, 5(2): 558-569.
- [34] KNAPPE C, JAAG S J, DEMA T, et al. Multicolumn two-dimensional liquid chromatography screening platform for stereopeptidomics and application to antimicrobial peptide polyene and lipopeptide[J]. *Anal. Chem*, 2025.
- [35] FENG W, CHITTÒ M, XIE W, et al. Poly (d-amino acid) nanoparticles target staphylococcal growth and biofilm disassembly by interfering with peptidoglycan synthesis[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(11): 8017-8028.