

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.17.032

# 血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 与脓毒症合并急性肾损伤患者肾功能和短期预后的关系\*

刘 玮 周 倩<sup>△</sup> 宋振华 徐 杰 李 剑

(济南市第五人民医院重症医学科 山东 济南 250022)

**摘要 目的:**探讨血清增殖诱导配体(APRIL)、富亮氨酸 $\alpha$ -2糖蛋白-1(LRG1)、多配体蛋白聚糖-1(Syndecan-1)与脓毒症合并急性肾损伤(AKI)患者肾功能和短期预后的关系。**方法:**选取济南市第五人民医院于2021年1月~2023年1月收治的247例脓毒症患者,根据是否合并AKI分为非AKI组(122例)和AKI组(125例),根据30d临床结局将脓毒症合并AKI患者分为死亡组和存活组。采用酶联免疫吸附法检测血清APRIL、LRG1、Syndecan-1,并计算肾功能指标[尿白蛋白/肌酐比(UACR)、估计的肾小球滤过率(eGFR)]。Spearman相关性分析血清APRIL、LRG1、Syndecan-1与脓毒症合并AKI患者UACR、eGFR的相关性。多因素Logistic回归分析脓毒症合并AKI患者短期预后的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清APRIL、LRG1、Syndecan-1水平对脓毒症合并AKI患者短期预后的预测价值。**结果:**AKI组血清APRIL、LRG1、Syndecan-1水平和UACR高于非AKI组,eGFR低于非AKI组( $P<0.05$ )。Spearman相关性分析显示,血清APRIL、LRG1、Syndecan-1与脓毒症合并AKI患者UACR呈正相关,与eGFR呈负相关( $P<0.05$ )。125例脓毒症合并AKI患者30d死亡率为40.80%。死亡组血清APRIL、LRG1、Syndecan-1水平和UACR高于存活组,eGFR低于存活组( $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析显示,急性生理和慢性健康评估II(APACHE II)评分增加、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分增加和UACR、APRIL、LRG1、Syndecan-1升高为脓毒症合并AKI患者短期预后的独立危险因素,eGFR升高为独立保护因素( $P<0.05$ )。血清APRIL、LRG1、Syndecan-1水平联合预测的曲线下面积为0.908,大于血清APRIL、LRG1、Syndecan-1水平单独预测。**结论:**血清APRIL、LRG1、Syndecan-1水平升高与脓毒症合并AKI患者肾功能降低密切相关,是脓毒症合并AKI患者短期预后不良的独立危险因素。血清APRIL、LRG1、Syndecan-1水平联合预测脓毒症合并AKI患者短期预后的价值较高。

**关键词:**脓毒症;急性肾损伤;APRIL;LRG1;Syndecan-1;短期预后

**中图分类号:**R692;R631.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)17-3365-06

## Relationship between Serum APRIL, LRG1, Syndecan-1 and Renal Function and Short-Term Prognosis in Patients with Sepsis Combined with Acute Kidney Injury\*

LIU Wei, ZHOU Qian<sup>△</sup>, SONG Zhen-hua, XU Jie, LI Jian

(Department of Intensive Care Medicine, Ji'nan Fifth People's Hospital, Ji'nan, Shandong, 250022, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between serum a proliferation-inducing ligand (APRIL), leucine-rich  $\alpha$ -2 glycoprotein 1 (LRG1), multiligand proteoglycan-1 (Syndecan-1) and renal function and short-term prognosis in patients with sepsis combined with acute kidney injury (AKI). **Methods:** 247 patients with sepsis admitted to Jinan Fifth People's Hospital from January 2021 to January 2023 were selected, and patients were divided into non-AKI group (122 cases) and AKI group (125 cases) according to whether AKI was combined, patients with sepsis combine with AKI were divided into death group and survival group according to the 30 days clinical outcome. Serum APRIL, LRG1 and Syndecan-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and renal function indexes [urinary albumin/creatinine ratio (UACR), estimated glomerular filtration rate (eGFR)] were calculated. The correlation between serum APRIL, LRG1, Syndecan-1 and UACR and eGFR in patients with sepsis combine with AKI were analyzed by Spearman correlation analysis. The influencing factors of short-term prognosis in patients with sepsis combine with AKI were analyzed by multivariate Logistic regression, the predictive value of serum APRIL, LRG1 and Syndecan-1 levels for short-term prognosis in patients with sepsis combine with AKI were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The levels of serum APRIL, LRG1, Syndecan-1 and UACR in AKI group were higher than those in non-AKI group, and eGFR was lower than that in non-AKI group ( $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that, serum APRIL, LRG1 and Syndecan-1 were positively correlated with UACR and negatively correlated with eGFR in patients with sepsis combine with AKI ( $P<0.05$ ). The 30 day mortality rate of 125 patients with sepsis

\* 基金项目:济南市科技计划项目(2022-2-82);山东省医药卫生科技发展计划项目(2019WS065)

作者简介:刘玮(1986-),女,硕士,主治医师,研究方向:脓毒症诊治,E-mail: jnliuwei2023@126.com

<sup>△</sup> 通讯作者:周倩(1986-),女,硕士,主治医师,研究方向:重症医学,E-mail: zhouqian860818@126.com

(收稿日期:2024-02-12 接受日期:2024-03-06)

combine with AKI was 40.80%. The levels of serum APRIL, LRG1, Syndecan-1 and UACR in death group were higher than those in survival group, and eGFR was lower than that in survival group ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that, the increase of acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, sequential organ failure assessment (SOFA) score, UACR, APRIL, LRG1 and Syndecan-1 were independent risk factors for short-term prognosis in patients with sepsis combine with AKI, and the increase of eGFR was an independent protective factor ( $P<0.05$ ). The area under the curve of combined prediction of serum APRIL, LRG1 and Syndecan-1 levels was 0.908, which was greater than that of serum APRIL, LRG1 and Syndecan-1 levels alone. **Conclusion:** The increase of serum APRIL, LRG1 and Syndecan-1 levels are closely relate to the decrease of renal function in patients with sepsis combine with AKI, and are independent risk factors for poor short-term prognosis in patients with sepsis combined with AKI. The combination of serum APRIL, LRG1 and Syndecan-1 levels has a high value in predicting the short-term prognosis in patients with sepsis combine with AKI.

**Key words:** Sepsis; Acute kidney injury; APRIL; LRG1; Syndecan-1; Short-term prognosis

**Chinese Library Classification(CLC):** R692; R631.2 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)17-3365-06

## 前言

脓毒症被定义为宿主对感染反应失调引起炎症介质、细胞因子过度释放而导致的一种危及生命的循环功能障碍和器官功能障碍,具有发病急、进展快、死亡率高等特点<sup>[1,2]</sup>。作为脓毒症患者常见的并发症,急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)不仅导致患者肾功能降低,也可能导致患者死亡<sup>[3]</sup>。及时评估脓毒症合并 AKI 患者肾功能和预后对降低病死率十分重要。研究表明,免疫、炎症反应和内皮功能障碍参与脓毒症合并 AKI 的发生发展<sup>[4]</sup>。增殖诱导配体(a proliferation-inducing ligand, APRIL)是一种 II 型跨膜蛋白,能通过调节 B 细胞生长、分化参与免疫调节过程<sup>[5]</sup>。有研究发现,APRIL 可参与脓毒症免疫炎症反应过程<sup>[6]</sup>。富亮氨酸  $\alpha$ -2 糖蛋白-1(leucine-rich  $\alpha$ -2 glycoprotein 1, LRG1) 是一种糖蛋白,能通过调节转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 通路促进炎症发生发展<sup>[7]</sup>。研究报道,脓症患者血清 LRG1 水平升高与病情加重有关<sup>[8]</sup>。多配体蛋白聚糖-1(Syndecan-1)是一种硫酸肝素/硫酸软骨素蛋白聚糖,能通过反映内皮糖萼破坏参与内皮功能障碍过程<sup>[9]</sup>。研究报道,血清 Syndecan-1 水平升高与老年脓症患者病情严重程度有关,且可通过炎症反应、凝血功能障碍等引发多脏器功能损害<sup>[10]</sup>。故推测 APRIL、LRG1、Syndecan-1 可能参与了脓毒症合并急性肾损伤患者的疾病进展,因此本研究探讨血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 水平与脓毒症合并 AKI 患者肾功能和短期预后的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月济南市第五人民医院收治的 247 例脓症患者,根据是否合并 AKI 分为 AKI 组(125 例)和非 AKI 组(122 例)。AKI 组年龄 33~85 岁,平均(60.52±11.08)岁;男 85 例、女 40 例;感染部位:肺部 81 例、多部位 19 例、泌尿系 8 例、腹腔 17 例。非 AKI 组年龄 30~85 岁,平均(59.79±9.64)岁;女 38 例、男 84 例;感染部位:多部位 19 例、肺部 79 例、泌尿系 8 例、腹腔 16 例。纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)初次诊断;(3)脓毒症符合 Sepsis-3<sup>[11]</sup>诊断标准;(4)AKI 符合改善全球肾脏病预后组织<sup>[12]</sup>诊断标准;(5)患者或家属自愿

签署知情同意书;(6)临床资料完整。排除标准:(1)既往慢性肾脏疾病、AKI 等肾病史或肾移植患者;(2)ICU 时间<48 h;(3)妊娠及哺乳期妇女;(4)恶性肿瘤患者;(5)合并急性肺损伤、心肌损伤、肠道损伤等其他脓毒症相关器官损害;(6)合并自身免疫性疾病;(7)脓毒症前脑卒中、创伤性颅脑损伤、肝硬化、心力衰竭等危重症患者。本研究经济南市第五人民医院伦理委员会批准(伦理号:第 2020531 号)。

### 1.2 方法

**1.2.1 血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 水平检测** 采集脓症患者入院时 4 mL 静脉血以 1500×g 离心 15 min,收集上清液,采用酶联免疫吸附法检测 APRIL、LRG1、Syndecan-1 水平。APRIL、LRG1 试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司, Syndecan-1 试剂盒购自深圳市安提生物科技有限公司。

**1.2.2 肾功能指标检测** 采集脓症患者入院时 4 mL 静脉血和 4 mL 尿液,以 1500×g 离心 15 min,收集上清液使用江苏艾迪生物科技有限公司提供的肌酐 PA 速率微板法试剂盒检测血清和尿液肌酐水平;北京百奥莱博科技有限公司提供的尿白蛋白免疫比浊法试剂盒检测尿白蛋白水平。计算 UACR (mg/g) = 尿白蛋白 (mg/L) / 尿肌酐 (g/L); eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) = 186 × 肌酐 (mg/dl) - 1.154 × 年龄 (岁) - 0.203 (女性 × 0.742)<sup>[12]</sup>。

**1.2.3 临床资料收集** 收集脓毒症合并 AKI 患者性别、年龄、感染部位、干预措施(肾脏代替治疗、血管活性药物、利尿剂、机械通气)、急性生理和慢性健康评估 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、尿量、C 反应蛋白、降钙素原、血肌酐、血乳酸、血尿酸、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、序贯器官衰竭评估 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分资料。

### 1.3 短期预后分组

根据脓毒症合并 AKI 患者 30 d 临床结局,分为死亡组和存活组。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS28.0 软件。计数资料例(%)表示,行  $\chi^2$  检验;计量资料若为正态分布,则以  $\bar{x} \pm s$  表示,行  $t$  检验;若为偏态分布则以  $M (P_{25}, P_{75})$  表示,行  $U$  检验;Spearman 相关性分析血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 与脓毒症合并 AKI 患者 UACR、

eGFR 的相关性; 多因素 Logistic 回归分析影响脓毒症合并 AKI 患者短期预后的因素; 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 水平对脓毒症合并 AKI 患者短期预后的预测价值,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 AKI 与非 AKI 组血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 水平和肾功能指标比较

AKI 组血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 水平和 UACR 高于非 AKI 组, eGFR 低于非 AKI 组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 AKI 与非 AKI 组血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 水平和肾功能指标比较

Table 1 Comparison of serum APRIL, LRG1, Syndecan-1 levels and renal function indexes between AKI group and non-AKI group

Project	AKI group(n=125)	Non-AKI group(n=122)	t/U	P
APRIL[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	17.88(11.02,23.56)	10.21(6.58,12.67)	-8.335	<0.001
LRG1(mg/mL, $\bar{x} \pm s$ )	0.92±0.17	0.73±0.13	9.850	<0.001
Syndecan-1(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )	294.35±65.70	216.60±58.81	9.792	<0.001
UACR[mg/g, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	133.76(99.86, 158.68)	27.73(17.64, 40.90)	-13.322	<0.001
eGFR[mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	69.00(59.55, 74.97)	99.78(84.58, 107.67)	-11.104	<0.001

### 2.2 血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 与脓毒症合并 AKI 患者 UACR、eGFR 的相关性

Spearman 相关性分析显示, 血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 与 UACR 呈正相关, 与 eGFR 呈负相关 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 与脓毒症合并 AKI 患者 UACR、eGFR 的相关性

Table 2 Correlation between serum APRIL, LRG1, Syndecan-1 and UACR, eGFR in patients with sepsis combine with AKI

Index	APRIL		LRG1		Syndecan-1	
	$r_s$	P	$r_s$	P	$r_s$	P
UACR	0.760	<0.001	0.719	<0.001	0.743	<0.001
eGFR	-0.716	<0.001	-0.707	<0.001	-0.747	<0.001

### 2.3 脓毒症合并 AKI 患者短期预后的单因素分析

统计 125 例脓毒症合并 AKI 患者 30 d 临床结局, 死亡 51 例, 死亡率为 40.80%。单因素分析显示, 死亡组 APACHE II 评分、SOFA 评分、降钙素原、血乳酸、UACR、eGFR、APRIL、LRG1、Syndecan-1 高于存活组, 尿量、eGFR 低于存活组 ( $P < 0.05$ ), 性别、年龄、感染部位等其他资料比较无差异 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 影响脓毒症合并 AKI 患者短期预后的多因素 Logistic 回归分析

以 AKI 患者短期预后为因变量 (死亡 / 存活 = 1/0), 以表 3 单因素分析有差异 ( $P < 0.05$ ) 项目: APACHE II 评分、SOFA 评分、尿量、降钙素原、血乳酸、UACR、eGFR、APRIL、LRG1、Syndecan-1 为自变量, 均为原值输入, 建立影响脓毒症合并 AKI 患者短期预后的多因素 Logistic 回归模型。结果显示, APACHE II 评分增加、SOFA 评分增加和 UACR、APRIL、LRG1、Syndecan-1 升高为脓毒症合并 AKI 患者短期预后的独立危险因素, eGFR 升高为独立保护因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 脓毒症合并 AKI 患者短期预后的预测价值分析

绘制血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 水平单独与联合预测脓毒症合并 AKI 患者短期预后的 ROC 曲线, 计算和比较曲线下面积 (area under the curve, AUC)。结果显示, 血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 水平联合预测的 AUC 为 0.908, 大于血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 水平单独预测的 0.777、0.775、

0.771。见表 5 和图 1。

## 3 讨论

脓毒症引发的全身炎症反应不仅会导致 AKI 发生, 也会增加脓症患者死亡风险<sup>[13,14]</sup>。脓毒症合并 AKI 的发病机制复杂, 目前尚无针对此的特效治疗策略, 临床常用的连续性肾脏替代治疗也仅能纠正内环境紊乱, 但 AKI 仍然是脓症患者死亡的重要原因<sup>[15]</sup>。尿量和血肌酐变化虽然有助于早期识别脓毒症合并 AKI, 但对患者预后的预测价值有限, 迫切需要寻找其他可靠指标预测脓毒症合并 AKI 患者预后, 对降低患者病死率具有重要意义。

脓毒症过程中始终伴有免疫功能抑制和炎症反应亢进的双重因素, 二者相互促进使全身炎症反应持续加重, 炎症反应增强可引起并加重肾细胞损伤, 持续炎症将诱导肾细胞凋亡导致 AKI 发生发展; 同时持续炎症也会破坏肾血管内皮细胞, 引起组织灌注量降低和微循环衰竭, 促进 AKI 发生发展<sup>[4,16]</sup>。B 细胞作为重要的淋巴细胞亚群, 能通过产生抗体、呈递抗原和分泌细胞因子来介导适应性和先天性免疫反应, B 细胞耗竭会引发或加重免疫抑制和炎症反应, 促进脓毒症及相关器官功能损伤发展<sup>[16,17]</sup>。APRIL 是主要由抗原呈递细胞产生的一种 B 细胞稳态调节因子, 近年来 APRIL 被报道参与狼疮肾炎、免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig)A 肾病等 B 细胞相关的肾病过程<sup>[18,19]</sup>。Lendak 等<sup>[20]</sup>研究报道, 血清 APRIL 水平与脓症患者并发多

表 3 脓毒症合并 AKI 患者短期预后的单因素分析  
Table 3 Univariate analysis of short-term prognosis in patients with sepsis combine with AKI

Project	Death group(n=51)	Survival group(n=74)	$\chi^2/t/U$	P
Gender[n(%)]				
Male	35(68.63)	50(67.57)	0.016	0.901
Female	16(31.37)	24(32.43)		
Age(years, $\bar{x}\pm s$ )	62.71±11.66	59.01±10.48	1.849	0.067
Infection site[n(%)]				
Multiple sites	8(15.69)	11(14.86)	1.838	0.766
Lung	31(60.78)	50(67.57)		
Urinary	3(5.88)	5(6.76)		
Abdominal cavity	9(17.65)	8(10.81)		
Intervention measures[n(%)]				
Kidney replacement therapy	22(43.14)	22(29.73)	2.379	0.123
Vasoactive drugs	36(70.59)	40(54.05)	3.463	0.063
Diuretic	47(92.16)	60(81.08)	3.005	0.083
Mechanical ventilation	27(52.94)	35(47.30)	0.385	0.535
APACHE II score[score, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	22.00(20.00,27.00)	20.00(16.00,25.00)	-3.515	<0.001
SOFA score[score, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	13.00(11.00,15.00)	11.00(8.00,13.00)	-3.936	<0.001
Urine volume(mL/kg/h, $\bar{x}\pm s$ )	0.44±0.04	0.46±0.05	-2.502	0.014
C-reactive protein[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	112.71(88.37,136.11)	107.59(79.47,121.15)	-1.808	0.071
Procalcitonin[ $\mu$ g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	15.72(8.11,20.62)	9.70(5.47,16.40)	-2.457	0.014
Serum creatinine( $\mu$ mol/L, $\bar{x}\pm s$ )	91.37±26.47	82.63±24.89	1.880	0.062
Blood lactic acid[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	5.22(2.84,7.26)	3.22(1.74,4.13)	-4.180	<0.001
Blood uric acid[ $\mu$ mol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	387.66(263.83,585.06)	389.22(276.56,509.87)	-0.472	0.637
White blood cell count [ $\times 10^9/L$ , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	13.41(7.23,18.63)	12.00(7.43,17.15)	-0.630	0.528
Hemoglobin[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	94.10(73.28,115.72)	103.22(92.12,121.47)	-1.924	0.054
Platelet count[ $\times 10^9/L$ , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	168.71(106.64,201.97)	194.50(116.50,276.39)	-1.105	0.269
UACR[mg/g, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	155.29(116.62,194.59)	117.72(87.80,145.21)	-4.840	<0.001
eGFR[ml/min/1.73m <sup>2</sup> , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	62.05(52.68,70.23)	71.91(65.17,79.00)	-5.013	<0.001
APRIL[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	22.19(17.35,29.61)	13.30(9.47,21.97)	-5.247	<0.001
LRG1(mg/mL, $\bar{x}\pm s$ )	1.02±0.15	0.85±0.16	5.915	<0.001
Syndecan-1[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	328.13(285.97,370.08)	272.25(224.36,314.89)	-5.129	<0.001

器官功能障碍有关。王雅婧等<sup>[21]</sup>研究指出,血清 APRIL 水平与脓毒症合并 AKI 独立相关。然而关于血清 APRIL 水平与脓毒症合并 AKI 患者预后的关系尚不清楚。本研究结果显示,脓毒症合并 AKI 患者血清 APRIL 水平升高,且随着肾功能降低而升高。结果还显示,APRIL 升高是脓毒症合并 AKI 患者短期预后的危险因素,提示 APRIL 升高会增加脓毒症合并 AKI 患者死亡风险。分析原因如下,血清 APRIL 水平升高可能是机体的一种代偿反应,脓毒症过程中 B 细胞大量耗竭,机体可能通过产生更多的 APRIL 来维持 B 细胞数量和存活,因此 APRIL 水平越高说明 B 细胞耗竭更多,导致更强的免疫抑制而增加脓毒

症合并 AKI 患者死亡风险<sup>[20,21]</sup>。此外在多种免疫相关肾病过程中,APRIL 介导的 B 细胞存活能诱导肾脏免疫复合物沉积来加剧肾组织损害<sup>[19,20]</sup>。B 细胞产生的 IgG、IgA 也被证实为脓毒症患者死亡的危险因素<sup>[22]</sup>。因此推测 APRIL 水平升高可能通过诱导更多 IgG、IgA 形成而加剧脓毒症合并 AKI 患者肾损伤,进而导致死亡风险增加。

LRG1 是富亮氨酸糖蛋白家族最早发现的成员,由 B 细胞、单核细胞、T 细胞等多种免疫细胞产生,能特异性结合 TGF- $\beta$  并通过其依赖或非依赖母亲抗肢瘫同系物 (mothers against decapentaplegic homolog, SMAD) 途径参与炎症、血管生

表 4 多因素 Logistic 回归分析脓毒症合并 AKI 患者短期预后的影响因素

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of factors influencing short-term prognosis in patients with sepsis combine with AKI

Variable	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
Increased APACHE II score	0.303	0.115	6.992	0.008	1.354	1.082~1.694
Increased SOFA score	0.439	0.171	6.581	0.010	1.552	1.109~2.171
Increased UACR	0.031	0.015	4.261	0.039	1.032	1.002~1.062
Increased eGFR	-0.155	0.057	7.415	0.006	0.856	0.766~0.957
Increased APRIL	0.110	0.041	7.373	0.007	1.116	1.031~1.209
Increased LRG1	0.356	0.106	11.206	0.001	1.427	1.159~1.757
Increased Syndecan-1	0.034	0.011	9.346	0.002	1.034	1.012~1.057

表 5 血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 水平对脓毒症合并 AKI 患者短期预后的预测价值

Table 5 The predictive value of serum APRIL, LRG1, and Syndecan-1 levels for short-term prognosis in patients with sepsis combine with AKI

Index	AUC	95%CI	Cut-off	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index
APRIL	0.777	0.694~0.846	16.43 ng/mL	80.39	63.51	0.439
LRG1	0.775	0.692~0.845	0.87 mg/mL	84.31	56.76	0.411
Syndecan-1	0.771	0.687~0.841	277.37 ng/mL	82.35	58.11	0.405
Combination	0.908	0.844~0.953	-	90.20	81.08	0.713

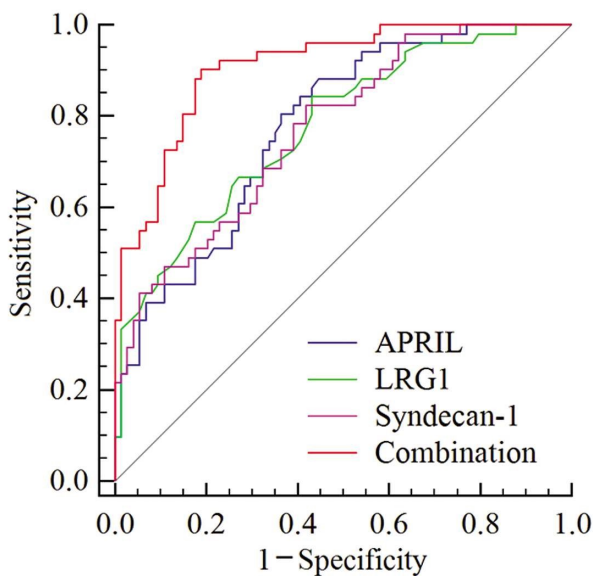


图 1 血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 水平预测脓毒症合并 AKI 患者短期预后的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum APRIL, LRG1 and Syndecan-1 levels in predicting the short-term prognosis in patients with sepsis combine with AKI

成、细胞凋亡等过程<sup>[6]</sup>。有研究发现<sup>[23]</sup>,LRG1 是脓毒症发病的差异基因,并可通过蛋白质作用网络调控免疫进而参与脓毒症发生发展过程。同时常俊佩等<sup>[24]</sup>报道,血清 LRG1 在 2 型糖尿病早期肾脏损伤中升高,与白介素 -1 $\beta$ 、白介素 -6 等炎症因子呈正相关,且可通过调控炎症反应参与肾损伤过程<sup>[24]</sup>。本研究结果显示,脓毒症合并 AKI 患者血清 APRIL 水平升高,且随着肾功能降低而升高,这说明血清 APRIL 水平升高能反映脓毒症合并 AKI 患者肾功能损伤程度。此外研究显示,LRG1 升高是脓毒症合并 AKI 患者短期预后的独立危险因素,提示 LRG1

升高会增加脓毒症合并 AKI 患者死亡风险。分析原因如下,LRG1 升高能通过 TGF- $\beta$  依赖或非依赖途径激活 TGF- $\beta$ /SMAD 信号通路,与白介素 -1 $\beta$ 、白介素 -6 等炎症因子协同作用,诱导更多的促炎因子释放,加剧全身炎症反应,导致肾功能损害和死亡风险增加<sup>[25]</sup>。同时 TGF- $\beta$ /SMAD 还是促纤维化的重要信号通路,LRG1 激活的 TGF- $\beta$ /SMAD 信号通路能诱导更多的细胞外基质形成,并刺激肾成纤维细胞增殖和分化,促进肾脏进行性纤维化发展,影响肾功能修复而增加死亡风险<sup>[26]</sup>。

内皮功能损害是导致脓毒症过程中持续炎症反应和微循环功能障碍重要原因,内皮功能损害不仅能破坏肾脏血管功能,导致肾脏低灌注和微循环功能障碍,还能刺激更多炎症细胞释放,诱导肾细胞损伤和凋亡<sup>[1,4]</sup>。糖萼是血管内皮细胞表面的一种多糖复合物,糖萼层破坏可引起血管内皮损伤,导致炎症反应、凝血功能障碍、微循环功能障碍<sup>[27]</sup>。近年来糖萼层破坏已被证实参与脓毒症及相关器官损害过程,且肾小球内皮细胞糖萼成分丢失可导致微血管内皮细胞损伤<sup>[27,28]</sup>。Syndecan-1 是由肝脏表达的一种维持糖萼层完整性的蛋白多糖,当糖萼层破坏时可导致其内 Syndecan-1 大量释放,因此循环血液中 Syndecan-1 可作为反映糖萼破坏的指标<sup>[28]</sup>。近年来,Syndecan-1 也被认为是脓症患者糖萼损伤的标志物<sup>[29]</sup>。本研究结果显示,脓毒症合并 AKI 患者血清 Syndecan-1 水平升高,且随着肾功能降低而升高,并且为脓毒症合并 AKI 患者短期预后的独立危险因素,这说明血清 Syndecan-1 水平升高与脓毒症合并 AKI 患者肾功能降低和死亡风险增加有关。其原因可能如下:首先,血清 Syndecan-1 水平升高反映糖萼破坏,直接损害肾血管内皮,导致肾脏低灌注而增加死亡风险;其次,肾血管内皮损害会使内皮细胞向促炎和促凝型转换,释放更多的炎症因子和凝血因子,加重全身炎症反应和肾脏微血栓形成,诱导肾细胞凋亡

和肾脏灌注不足,导致肾功能降低和死亡风险增加;最后,血清 Syndecan-1 水平升高可能也反映患者其他器官组织血管损害,通过导致多器官功能障碍而增加死亡风险<sup>[4,29]</sup>。

本研究结果还显示,除肾功能指标 UACR、eGFR 外,APACHE II 评分、SOFA 评分升高的脓毒症合并 AKI 患者死亡风险更高。APACHE II 评分、SOFA 评分越高提示脓毒症合并 AKI 患者病情更严重,器官功能更差,因此死亡风险更高<sup>[30]</sup>。本研究 ROC 曲线显示,血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 水平联合预测的 AUC 为 0.908,较血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 水平单独显著增加。这提示检测血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 水平有助于预测脓毒症合并 AKI 患者短期预后,同时检测血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 水平能更好地预测脓毒症合并 AKI 患者短期预后。

综上所述,脓毒症合并 AKI 患者血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 水平升高,与肾功能降低和短期预后不良密切相关,血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 水平联合对脓毒症合并 AKI 患者短期预后的预测价值较高。

#### 参考文献(References)

- [1] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会,中华医学会急诊医学分会,中国医师协会急诊医师分会,等.中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J].中国急救医学,2020,40(7):577-588.
- [2] 李楠,穆叶赛·尼加提,刘米莉,等.外周血单核细胞 CHOP、NLRP3、S100 A8/A9 mRNA 表达水平与脓毒症患者炎症反应和预后的关系分析[J].现代生物医学进展,2022,22(24):4679-4685.
- [3] 高益锐,李强,曾瑞峰,等.脓毒症相关性急性肾损伤的临床特点分析:197 例回顾性分析[J].中华急诊医学杂志,2022,31(10):1368-1372.
- [4] 徐丽,孙鹏.脓毒症相关性急性肾损伤的识别和管理[J].中华危重病急救医学,2023,35(2):221-224.
- [5] Baert L, Ahmed MC, Manfroi B, et al. The number 13 of the family: a proliferation inducing ligand [J]. *Curr Opin Immunol*, 2021, 8(71): 132-137.
- [6] Lendak DF, Mihajlović DM, Novakov-Mikić AS, et al. The role of TNF- $\alpha$  superfamily members in immunopathogenesis of sepsis [J]. *Cytokine*, 2018, 11(111): 125-130.
- [7] 于菁,张俊.富亮氨酸 $\alpha$ -2 糖蛋白-1 的研究进展[J].实用医学杂志,2019,35(17):2818-2823.
- [8] 陈敏,臧志云,李艳萍,等. LRG1、miR-155 表达水平在脓毒症治疗前后的变化及其对预后的评估价值 [J]. *东南大学学报(医学版)*, 2023, 42(4): 506-511.
- [9] Reszegi A, Tátrai P, Regös E, et al. Syndecan-1 in liver pathophysiology[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 323(2): C289-C294.
- [10] 李聪,李丽丽,刘辉.老年脓毒症患者血清 SDC-1、CitH3 水平表达及临床意义[J].中国医药导报,2023,20(22):92-96.
- [11] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [12] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-c184.
- [13] 汪年松,董杨.脓毒症 AKI 发病机制及防治进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2021,22(7):565-567.
- [14] 关明镜,张凌.脓毒症相关性急性肾损伤的体外血液净化治疗进展[J].中华医学杂志,2023,103(8):617-622.
- [15] 尹帅,陈欣,徐雁,等.全身免疫炎症指数对接受连续性肾脏替代治疗的脓毒症合并急性肾损伤患者短期预测价值[J].中华内分泌外科杂志,2022,16(3):356-360.
- [16] 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会,中国人民解放军重症医学专业委员会,重症免疫研究协作组,等.脓毒症免疫抑制诊治专家共识[J].中华危重病急救医学,2020,32(11):1281-1289.
- [17] Dong X, Tu H, Qin S, et al. Insights into the roles of B cells in patients with sepsis[J]. *J Immunol Res*, 2023, 4(2023): 7408967.
- [18] 刘丹,王晓霞,王洪,等.以 BAFF/APRIL 为靶点药物治疗系统性红斑狼疮临床研究进展[J].中国新药杂志,2021,30(6):535-539.
- [19] Petrou D, Kalogeropoulos P, Liapis G, et al. IgA nephropathy: current treatment and new insights[J]. *Antibodies (Basel)*, 2023, 12(2): 40.
- [20] Lendak DF, Mihajlović DM, Novakov-Mikić AS, et al. APRIL and sTACI could be predictors of multiorgan dysfunction syndrome in sepsis[J]. *Virulence*, 2018, 9(1): 946-953.
- [21] 王雅婧,刘倩,闫文文,等.血清增殖诱导配体水平与脓毒症急性肾损伤的关系[J].中国血液净化,2023,22(1):32-35.
- [22] Alagna L, Meessen JMTA, Bellani G, et al. Higher levels of IgA and IgG at sepsis onset are associated with higher mortality: results from the albumin Italian outcome sepsis (ALBIOS) trial[J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11(1): 161.
- [23] Gong FC, Ji R, Wang YM, et al. Identification of potential biomarkers and immune features of sepsis using bioinformatics analysis[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 10(2020): 3432587.
- [24] 常俊佩,王艳莉.血清 LRG1 水平与 2 型糖尿病早期肾脏损伤的关系[J].中国中西医结合肾病杂志,2022,23(2):127-129.
- [25] Sun J, Ge X, Wang Y, et al. USF2 knockdown downregulates THBS1 to inhibit the TGF- $\beta$  signaling pathway and reduce pyroptosis in sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 2(176): 105962.
- [26] 郭帅,方敬,陈志强. TGF- $\beta$ 1 介导的 Smad 和 ERK 信号通路在肾纤维化中的研究进展[J].中国免疫学杂志,2022,38(6):766-770.
- [27] 林源希,李真玉.糖萼在脓毒症血管内皮损伤中的变化及其修复策略研究进展[J].解放军医学杂志,2022,47(10):1049-1056.
- [28] Molema G, Zijlstra JG, van Meurs M, et al. Renal microvascular endothelial cell responses in sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(2): 95-112.
- [29] Saoraya J, Wongsamita L, Srisawat N, et al. The effects of a limited infusion rate of fluid in the early resuscitation of sepsis on glycocalyx shedding measured by plasma syndecan-1: a randomized controlled trial[J]. *J Intensive Care*, 2021, 9(1): 1.
- [30] 周洪文,刘健君,廖明翠,等.脓毒症急性肾损伤短期预后个体化预测模型列线图的建立及验证[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2020,14(6):473-479.