

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.16.022

血清尿调节素、肝素结合蛋白、Klotho 蛋白联合 APACHE II 评分 对脓毒症并发急性肾损伤患者 28 天预后的评估价值 *

李 波 邵素花 万娅莉 朱果果 余治国[△]

(中部战区总医院急诊医学科 湖北 武汉 430070)

摘要 目的:探讨血清尿调节素(UMOD)、肝素结合蛋白(HBP)、Klotho 蛋白联合急性生理和慢性健康状况评估系统 II (APACHE II) 评分预测脓毒症并发急性肾损伤(AKI)患者 28 天预后的价值。**方法:**选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月期间我院诊治的脓毒症并发 AKI 患者 120 例作为研究对象,根据 28 天以内的生存情况分为存活组(86 例)和死亡组(34 例)。采用酶联免疫吸附实验检测各组血清 UMOD、HBP、Klotho 蛋白表达水平。比较不同分期的 AKI 患者血清 UMOD、HBP、Klotho 蛋白表达及 APACHE II 评分差异。多因素 Logistic 回归分析影响脓毒症并发 AKI 患者 28 天预后的危险因素。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 UMOD、HBP、Klotho 蛋白及 APACHE II 评分单独及联合预测脓毒症并发 AKI 患者 28 天预后的价值。**结果:**相比于存活组,死亡组患者血清 UMOD、Klotho 较低,降钙素原(PCT)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、HBP、APACHE II 评分较高(P 均 <0.05)。不同 AKI 分期患者血清 UMOD、HBP、Klotho 及 APACHE II 评分差异具有统计学意义(P 均 <0.05)。多因素 Logistic 回归分析显示 $UMOD < 62.43 \text{ mg/mL}$ 、 $HBP > 30.14 \text{ } \mu\text{g/L}$ 、 $Klotho \leq 180.37 \text{ ng/L}$ 、APACHE II 评分 > 16.00 分是影响患者 28 天死亡预后的危险因素。血清 UMOD、HBP、Klotho、APACHE II 评分四者联合预测脓毒症并发 AKI 患者 28 天死亡的曲线下面积为 0.897 (0.842~0.939),明显高于血清 UMOD [0.724 (0.674~0.765)]、HBP [0.666 (0.622~0.710)]、Klotho [0.767 (0.731~0.804)]、APACHE II 评分 [0.840 (0.802~0.878)] 单一检测。**结论:**脓毒症并发 AKI 患者血清 UMOD、Klotho 降低,HBP 水平升高且 APACHE II 评分较高,与脓毒症并发 AKI 患者的病情严重程度有关,四者联合能辅助预测脓毒症并发 AKI 患者 28 天死亡。

关键词:脓毒症;急性肾损伤;尿调节素;肝素结合蛋白;Klotho 蛋白;APACHE II 评分

中图分类号:R631.2;R692 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)16-3107-05

Evaluation Value of Serum Uromodulin, Heparin-Binding Protein, Klotho Protein Combined with APACHE II Score in 28-Day Prognosis in Patients with Sepsis Complicated with Acute Kidney Injury*

LI Bo, SHAO Su-hua, WAN Ya-li, ZHU Guo-guo, YU Zhi-guo[△]

(Department of Emergency Medicine, Central Theater General Hospital, Wuhan, Hubei, 430070, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the value of serum uromodulin (UMOD), heparin-binding protein (HBP), Klotho protein combined with Acute physiology and chronic health evaluation system II (APACHE II) score in predicting the 28-day prognosis in patients with sepsis complicated with acute kidney injury (AKI). **Methods:** 120 patients with sepsis complicated with AKI who were diagnosed and treated in our hospital from January 2018 to January 2020 were selected as the research object. According to the survival within 28 days, they were divided into survival group (86 cases) and death group (34 cases). Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect the expression levels of serum UMOD, HBP and Klotho proteins in each group. The expression of serum UMOD, HBP, Klotho protein and APACHE II score difference in patients with AKI at different stages were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors affecting the 28 day prognosis of patients with sepsis complicated with AKI. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of serum UMOD, HBP, Klotho protein and APACHE II score alone and in combination in predicting the 28 day prognosis of patients with sepsis complicated with AKI. **Results:** Compared with the survival group, the serum UMOD and Klotho in the death group were lower, and the procalcitonin (PCT), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), HBP and APACHE II scores were higher (all $P < 0.05$). There were significant differences in the serum UMOD, HBP, Klotho and APACHE II scores in patients with different AKI stages (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that $UMOD < 62.43 \text{ mg/mL}$ and $HBP > 30.14 \text{ } \mu\text{g/L}$, $Klotho \leq 180.37 \text{ ng/L}$ and APACHE II score > 16.00 scores were the risk factors affecting the prognosis of 28 day death. The area under the curve of the combined prediction of serum UMOD, HBP, Klotho and APACHE II score

* 基金项目:湖北省卫计委指导性项目(WJ2017F0049)

作者简介:李波(1979-),男,博士,主治医师,从事重症医学方向的研究,E-mail: libo4078@163.com

[△] 通讯作者:余治国(1978-),男,硕士,副主任医师,从事重症医学方向的研究,E-mail: yu68102371@163.com

(收稿日期:2022-01-27 接受日期:2022-02-22)

for 28 day death in patients with sepsis complicated with AKI was 0.897 (0.842 ~ 0.939), which was significantly higher than that of the single detection of serum UMOD [0.724 (0.674 ~ 0.765)], HBP [0.666 (0.622 ~ 0.710)], Klotho [0.767 (0.731 ~ 0.804)] and APACHE II score [0.840 (0.802 ~ 0.878)]. **Conclusions:** Serum UMOD and Klotho decrease, HBP level increases and APACHE II score is higher in patients with sepsis complicated with AKI, which are related to the severity of sepsis complicated with AKI. The combination of the four can help to predict 28 days death of sepsis complicated with AKI.

Key words: Sepsis; Acute kidney injury; Uromodulin; Heparin-binding protein; Klotho protein; APACHE II Score

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

Article ID: 1673-6273(2022)16-3107-05

前言

脓毒症是临床危重患者死亡的重要原因。脓毒症是机体在病原体中感染时发生的反应性失调,病情进展可累及多个器官系统,导致全身多脏器功能衰竭^[1]。急性肾损伤(acute renal injury, AKI)是脓毒症进展过程中常见且严重的并发症,主要表现为肾小球滤过功能突然下降,导致机体内水电解质平衡紊乱^[2]。因此,早期辨别、诊断和治疗 AKI 对于改善脓毒症预后具有重要临床意义。尿调节素(uromodulin, UMOD)又称为 Tamm-Horsfall 蛋白,参与水电解质代谢、免疫调节等多种生物学功能。近年来发现,UMOD 能够用于评估肾小管间质的功能,与肝硬化患者继发 AKI 的程度呈正相关,是新的评估肾功能状态的的血清指标^[3]。肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)是由活化的中性粒细胞分泌产生,促进组织炎症状态,参与促进脓毒症的发生发展。研究发现,HBP 水平升高能够促进肾间质蛋白质大量聚集,损伤肾血管导致肾间质出血,进而引起肾损伤^[4]。Klotho 蛋白是由肾小管上皮细胞分泌产生,通过抑制活性氧的产生发挥抗氧化的功能,参与炎症及细胞凋亡等过程。研究发现,Klotho 蛋白通过维持线粒体结构完整和氧化应激反应对脓毒症 AKI 小鼠肾脏起到保护作用^[5]。急性生理和慢性健康状况评估系统 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分是评估脓毒症疾病严重程度的常用指标,近年来发现该评分在脓毒症合并 AKI 患者中较高,与脓毒症患者的不良预后密切相关^[6]。本研究通过检测脓毒症并发 AKI 患者血清 UMOD、HBP、Klotho 蛋白水平及 APACHE II 评分,探讨四者联合在评估脓毒症并发 AKI 的预后价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月期间我院诊治的脓毒症并发 AKI 患者 120 例作为研究对象。病例纳入标准:(1)脓毒症诊断参考 2016 年欧洲危重病学会制定的《Sepsis-3》诊断标准^[7];(2)患者及(或)家属对本研究知情同意并签字,能够配合临床诊治。(3)年龄大于 18 岁。排除标准:(1)合并慢性肾病或正在接受肾替代治疗;(2)近期应用免疫抑制剂或肾上腺激素者;(3)非感染因素导致的 AKI;(4)临床资料不完整。根据 28 天以内的生存情况分为存活组(86 例)和死亡组(34 例)。AKI 的诊断和分期参考 KDIGO 的 AKI 标准^[8],其中 I 期 47 例、II 期 42 例、III 期 31 例。本研究经本院伦理委员会审核批准。

1.2 观察指标

根据住院后 28 天的生存情况,将所有研究对象分为生存组(86 例)和死亡组(34 例)。记录研究对象的年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、心率、体温、收缩压、舒张压、基础疾病史(糖尿病史、冠心病史、高血压史)。采用免疫化学发光法检测血清降钙素原(procalcitonin, PCT)和超敏 C 反应蛋白(high sensitive CRP, hs-CRP)水平。血气分析仪监测动脉二氧化碳分压(arterial carbon dioxide partial pressure, PaCO₂)和动脉氧分压(arterial oxygen partial pressure, PaO₂)。采用 APACHE II 评分评估所有研究对象病情严重程度,评分 0~71 分,分值越高病情越重。

1.3 检测方法

取所有研究对象静脉血 5 mL, EDTA 管中抗凝, 4℃ 条件下 2500 rpm 离心 15 min, 取上层血清检测。酶联免疫吸附实验检测血清 UMOD、Klotho、HBP 水平, 试剂盒购自上海纪宁生物公司, 货号 JN6662、JN18025、JN6533。设标准品孔和样本孔, 每孔加入标本 50 μL, 每孔加酶结合物 100 μL, 混匀封板后 37℃ 恒温箱中孵育 30 min。每孔加入洗涤液 350 μL, 洗涤 5 次。每孔加底物 A 液 50 μL、B 液 50 μL, 混匀封板后置于 37℃ 恒温箱孵育 15 min。加终止液 50 μL, 充分混匀。450 nm 波长处测定各孔的 OD 值, 根据标准品浓度的 OD 值, 对应计算每孔样品的浓度值。

1.4 统计学处理

采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数±标准差表示, 两组间比较采用 t 检验, 三组间比较采用单因素方差分析和 LSD-t 检验。计数资料以率(%)表示, 组间比较采用卡方检验。多因素 Logistic 回归分析影响脓毒症并发 AKI 患者 28 天死亡预后的危险因素。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 UMOD、Klotho、HBP、APACHE II 评分及联合检测对脓毒症并发 AKI 患者 28 天死亡的诊断价值。P<0.05 为差异具有显著性。

2 结果

2.1 临床资料及血清 UMOD、Klotho、HBP 及 APACHE II 评分比较

脓毒症并发 AKI 患者死亡组和存活组患者之间, 在性别、年龄、BMI、心率、体温、收缩压、舒张压、冠心病史、糖尿病史、高血压史、PaO₂ 及 PaCO₂ 之间比较, 差异无明显统计学意义(P 均 >0.05)。相比于存活组, 死亡组患者血清 UMOD、Klotho 较低, PCT、hs-CRP、HBP、APACHE II 评分较高, 差异具有明显统计学意义(P 均 <0.05), 见表 1。

表 1 两组临床资料及血清 UMOD、Klotho、HBP 及 APACHE II 评分比较

Table 1 Comparison of clinical data and serum UMOD, Klotho, HBP and APACHE II score between the two groups

Indexes	Survival group(n=86)	Death group(n=34)	t/χ^2	P
Gender(male/female)	50/36	20/14	0.459	0.498
Age(years)	61.21± 10.24	63.07± 9.38	0.918	0.316
BMI(kg/m ²)	23.72± 2.31	24.19± 2.54	0.976	0.331
Heart rate(beats/min)	83.41± 8.07	84.22± 9.16	0.477	0.635
Temperature(°C)	37.79± 0.81	38.07± 0.93	1.635	0.105
Systolic pressure(mmHg)	130.75± 25.24	133.84± 26.50	0.596	0.552
Diastolic pressure(mmHg)	79.81± 8.06	80.80± 8.15	0.604	0.547
PCT(μg/L)	0.51± 0.10	1.63± 0.21	39.554	0.000
hs-CRP(mg/L)	39.42± 3.51	112.70± 7.83	70.913	0.000
Coronary heart disease history[n(%)]	6(6.98)	6(17.65)	3.083	0.079
Diabetes history[n(%)]	10(11.63)	7(20.59)	1.609	0.205
Hypertension history[n(%)]	14(16.28)	8(23.53)	0.856	0.355
PaO ₂ (mmHg)	65.24± 14.76	67.01± 15.46	0.584	0.560
PaCO ₂ (mmHg)	38.61± 7.47	39.29± 7.26	0.453	0.651
UMOD(mg/ml)	62.43± 9.18	30.25± 7.60	18.119	0.000
HBP(μg/L)	22.19± 8.15	42.67± 7.54	12.662	0.000
Klotho(ng/L)	202.31± 32.55	116.24± 28.64	13.485	0.000
APACHE II score(scores)	15.91± 3.21	30.72± 4.13	20.937	0.000

2.2 不同 AKI 分期患者血清 UMOD、HBP、Klotho 及 APACHE II 评分比较

不同 AKI 分期患者血清 UMOD、HBP、Klotho 及 APACHE

II 评分差异具有统计学意义 (P 均 <0.05)。AKI 分期越高, UMOD、Klotho 水平越低, 而 HBP、APACHE II 评分越高。见表 2。

表 2 不同 AKI 分期患者血清 UMOD、HBP、Klotho 及 APACHE II 评分比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum UMOD, HBP, Klotho and APACHE II score in patients with different AKI stages($\bar{x} \pm s$)

AKI stages	n	UMOD(mg/mL)	HBP(μg/L)	Klotho(ng/L)	APACHE II score (scores)
I stage	47	58.81± 8.54	20.63± 7.85	194.33± 27.89	15.69± 3.47
II stage	42	51.74± 8.08*	28.87± 8.15*	171.92± 29.80*	21.55± 3.24*
III stage	31	47.11± 8.95**	37.97± 8.30**	161.18± 31.54**	24.84± 3.90**
F		24.621	80.040	15.107	68.995
P		0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with I stage, * $P<0.05$. Compared with II stage, ** $P<0.05$.

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响脓毒症并发 AKI 患者 28 天死亡预后的危险因素

为明确影响脓毒症并发 AKI 患者 28 天死亡预后的危险因素, 本研究以 28 天是否发生死亡为因变量 (死亡 =1, 生存 =0), 将 PCT、hs-CRP、UMOD、HBP、Klotho、APACHE II 评分为协变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果 $UMOD < 62.43$ mg/mL、 $HBP > 30.14$ μg/L、 $Klotho \leq 180.37$ ng/L、APACHE II 评分 > 16.00 分是影响患者 28 天死亡预后的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清 UMOD、HBP、Klotho、APACHE II 评分及四者联合预

测脓毒症并发 AKI 患者 28 天死亡的价值

血清 UMOD、HBP、Klotho、APACHE II 评分四者联合预测脓毒症并发 AKI 患者 28 天死亡的曲线下面积为 0.897 (0.842 ~ 0.939), 明显高于血清 UMOD [0.724 (0.674 ~ 0.765)]、HBP [0.666 (0.622 ~ 0.710)]、Klotho [0.767 (0.731 ~ 0.804)]、APACHE II 评分 [0.840 (0.802 ~ 0.878)] 单一检测。见表 4 和图 1。

3 讨论

脓毒症可导致多种器官脏器功能减退, 肾脏是最常见的受累器官, 可导致脓毒症 AKI 的发生^[9-11]。脓毒症 AKI 具有发病

率高,死亡率高的特点,临床亟需早期识别及预后预测的生物标志物^[12-14]。传统的评估脓毒症 AKI 的指标包括检测患者尿量、肌酐和尿素氮等,但存在许多干扰因素,并且诊断具有一定的滞后性。本研究通过收集脓毒症并发 AKI 成人患者的有关

资料数据,对比分析脓毒症并发 AKI 生存患者及死亡患者的一般资料及有关临床资料的差异,寻找新的脓毒症并发 AKI 的预后预测及病情评估的生物标志物。

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响脓毒症并发 AKI 患者 28 天死亡预后的危险因素

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors affecting the prognosis of 28 day death in patients with sepsis complicated with AKI

Factors	Assignment	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
PCT	$\geq 2 \mu\text{g/L}=1, <2 \mu\text{g/L}=0$	0.358	0.327	4.004	1.126	0.814-1.384	0.302
hs-CRP	$\geq 100 \text{ mg/L}=1, <100 \text{ mg/L}=0$	0.410	0.465	3.110	1.004	0.727-1.435	0.295
UMOD	$<62.43 \text{ mg/ml}=1, \geq 62.43 \text{ mg/ml}=0$	1.034	0.219	12.119	2.670	2.170-3.814	0.000
HBP	$>30.14 \mu\text{g/L}=1, \leq 30.14 \mu\text{g/L}=0$	0.513	0.162	10.026	1.926	1.628-2.238	0.000
Klotho	$>180.37 \text{ ng/L}=0, \leq 180.37 \text{ ng/L}=1$	0.565	0.213	9.474	1.670	1.258-2.130	0.016
APACHE II score	$>16.00 \text{ scores}=1, \leq 16.00 \text{ scores}=0$	0.468	0.097	17.004	1.726	1.120-2.032	0.000

表 4 血清 UMOD、HBP、Klotho、APACHE II 评分及四者联合对脓毒症并发 AKI 患者 28 天死亡的预测价值

Table 4 Predictive value of serum UMOD, HBP, Klotho and APACHE II scores and their combination on 28 day death in patients with sepsis complicated with AKI

Indexes	Area under curve(95%CI)	Youden index	Cut-off value	Sensitivity	Specificity
UMOD	0.724(0.674~0.765)	0.310	33.40 mg/mL	0.836	0.474
HBP	0.666(0.622~0.710)	0.271	41.26 $\mu\text{g/L}$	0.535	0.736
Klotho	0.767(0.731~0.804)	0.447	120.37 ng/L	0.717	0.730
APACHE II score	0.840(0.802~0.878)	0.443	28.00 scores	0.910	0.533
Combined detection	0.897(0.842~0.939)	0.731	-	0.863	0.868

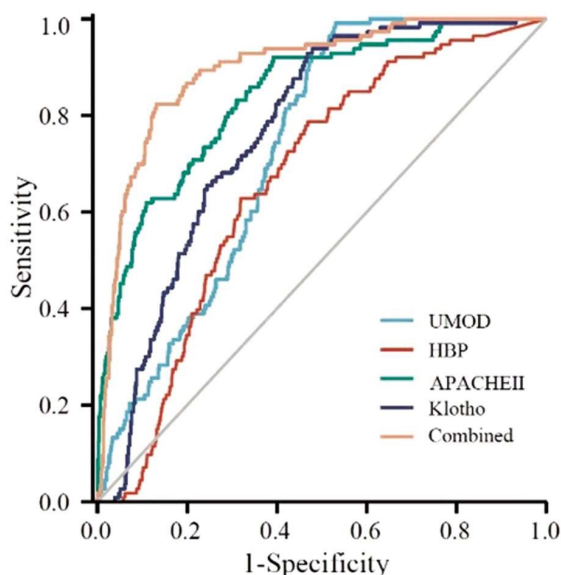


图 1 ROC 曲线分析血清 UMOD、HBP、Klotho、APACHE II 评分及四者联合预测脓毒症并发 AKI 患者死亡的价值

Fig.1 ROC curve analysis of the value of serum UMOD, HBP, Klotho and APACHE II scores and their combination in predicting the death of patients with sepsis complicated with AKI

UMOD 编码基因位于人类 16 号染色体,其编码 UMOD 蛋白特异性表达于肾脏组织中,参与调节水盐代谢、调节免疫

抗感染及肾功能调节^[15,16]。研究表明,UMOD 基因突变引起半胱氨酸残基缺失,尿调节素不能离开内质网,导致其在髓袢细胞内蓄积,促进肾小管细胞的炎症和纤维化的发生,导致尿调节素相关肾病的发生^[17]。本研究发现,脓毒症 AKI 患者 AKI 分级越高,UMOD 水平越低,并且死亡组脓毒症 AKI 患者 UMOD 的表达明显低于存活组,表明 UMOD 参与脓毒症 AKI 的疾病发生发展过程。分析其原因,脓毒症 AKI 患者由于微血管内皮细胞的损伤,导致肾脏皮髓质交界处的肾小管细胞缺血缺氧及氧化应激损伤,导致肾小管细胞 UMOD 的合成和释放减少^[18]。研究发现,AKI 发生时,血清 UMOD 的表达下降能够降低肾小球滤过率,导致慢性肾病患者肾功能的降低,引起慢性肾病患者不良预后^[19]。此外,本研究发现血清 UMOD 水平 $<62.43 \text{ mg/mL}$ 是脓毒症 AKI 患者 28 天死亡预后的独立危险因素。因此,血清 UMOD 在脓毒症 AKI 的严重程度和预后评估中具有一定价值。

HBP,也称为 CAP37,是一种中性粒细胞衍生的颗粒蛋白,通过影响细胞缺血缺氧及细胞的分化、增殖、代谢和凋亡等多种病理过程或信号通路,产生细胞损伤作用,诱发 AKI 等多种器官功能障碍,是重要的脓毒症的诊断和预测性生物标志物^[20]。本研究中,脓毒症 AKI 患者 AKI 分级越高,HBP 水平越高,并且死亡组脓毒症 AKI 患者 HBP 的表达明显高于存活组,表明 HBP 的表达升高参与促进脓毒症 AKI 的疾病进展。分析其原因,HBP 是预先存储在中性粒细胞中的分泌囊泡和嗜天青颗粒

中,当机体发生脓毒症时,白介素--8等促炎细胞因子激活中性粒细胞,促进中性粒细胞的激活,并通过胞吐作用分泌产生大量HBP。HBP能够通过激活M1型巨噬细胞,促进白介素-6等细胞因子的释放,增加血管通透性增加,降低肾脏局部血流灌注,引起肾小管炎症,导致AKI的疾病进展^[21,22]。既往研究表明,血清HBP水平有助于评估脓毒症患者28天死亡的预后^[23]。本研究通过多因素Logistic回归分析结果发现,血清HBP>30.14 μg/L是脓毒症AKI患者28天死亡预后的独立危险因素,与以往研究报道结果一致。因此,检测血清HBP水平有助于评估脓毒症AKI患者的28天生存预后。

Klotho是一种跨膜蛋白,主要在肾小管上皮细胞中表达,具有抑制衰老、调节磷酸盐代谢及氧化应激等多种病理生理学功能^[24,25]。Klotho可以被蛋白酶切割并释放到血液、尿液和脑脊液中。研究表明,肾缺血再灌注损伤的大鼠中,Klotho表达降低,而注射重组Klotho会增加AKI大鼠的内源性Klotho的表达并减轻肾损伤^[26]。因此,Klotho可能具有肾脏保护作用。本研究中,脓毒症AKI患者AKI分级越高,Klotho水平越低,并且死亡组脓毒症AKI患者Klotho的表达明显低于存活组,提示HBP的低表达参与促进脓毒症AKI的发生发展。其机制与脓毒症AKI发生时Klotho的保护作用减弱有关。研究发现,Klotho通过增强自噬标记蛋白LC3B的表达,促进细胞自噬,抑制细胞凋亡,进而减弱脓毒症诱导的AKI的发生,保护肾功能,体外细胞实验进一步证实予以肾小管上皮细胞HK-2脂多糖刺激后,抑制Klotho的表达,并且促进HK-2的细胞凋亡^[26]。此外,脓毒症发生时,Klotho表达降低一方面能抑制其抗氧化应激的能力,导致肾血管内皮细胞中的一氧化氮合成增加,加重肾小管上皮细胞的损伤,另一方面促进肾组织中炎症细胞释放炎性细胞因子,例如肿瘤坏死因子-α、白介素-1b、白介素-6,加重肾组织的损伤^[27]。

APACHE II评分是临床上常用的评估危重症疾病的严重程度的系统,能够较全面地反映患者机体状况,其分值越高提示患者的状态越差,患者死亡风险越高^[28]。本研究亦证实死亡组脓毒症AKI患者APACHE II评分明显高于存活组,说明APACHE II评分与AKI患者的病情严重程度有关,APACHE II评分高的脓毒症AKI患者死亡风险较高。研究显示,APACHE II评分较高的患者,院内感染率、病死率均明显较高,是良好的预后评估的指标^[29,30]。因此,APACHE II评分对预测脓毒症AKI患者的预后有一定的应用价值。本研究中,血清UMOD、HBP、Klotho、APACHE II评分是脓毒症AKI患者28天死亡的独立影响因素,提示检测脓毒症AKI患者中四者的水平可能有助于患者的预后评估。ROC曲线分析进一步发现,血清UMOD、HBP、Klotho、APACHE II评分联合预测脓毒症并发AKI患者28天死亡的诊断价值较大,提示四者联合在评估脓毒症并发AKI患者死亡中具有良好的预测价值,为疾病的早期诊断和治疗提供依据。

综上所述,血清UMOD、HBP、Klotho、APACHE II评分与脓毒症并发AKI患者的病情严重程度有关,四者联合有助于预测脓毒症并发AKI患者28天死亡。但本研究样本量有限,可能存在混杂因素,有待今后扩大样本量并进行分层分析进一步证实。

参考文献(References)

- [1] Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(4): 573-585
- [2] Manrique-Caballero CL, Del Rio-Pertuz G, Gomez H. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury[J]. Crit Care Clin, 2021, 37(2): 279-301
- [3] Patidar KR, Garimella PS, Macedo E, et al. Admission plasma uromodulin and the risk of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis: a pilot study[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2019, 317(4): G447-G452
- [4] Fisher J, Russell JA, Bentzer P, et al. Heparin-Binding Protein (HBP): A Causative Marker and Potential Target for Heparin Treatment of Human Sepsis-Induced Acute Kidney Injury [J]. Shock, 2017, 48(3): 313-320
- [5] 孙敏, 樊恒, 乐健伟, 等. Klotho 蛋白对脓毒症急性肾损伤小鼠的肾脏保护作用及其机制研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(2): 160-164
- [6] 郑军, 刘丽丽, 韩晋宇, 等. 脓毒症合并急性肾损伤患者尿液 NGAL 水平与肾动脉阻力指数、APACHE II 评分及 28d 病死率的关系[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(15): 2897-2901
- [7] 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
- [8] KDIGO AKI Work Group. (2012) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. Kidney Int Suppl, 2(1): 1-138
- [9] Ow CPC, Trask-Marino A, Betrie AH, et al. Targeting Oxidative Stress in Septic Acute Kidney Injury: From Theory to Practice [J]. J Clin Med, 2021, 10(17): 3798
- [10] Petejova N, Martinek A, Zadrazil J, et al. Acute Kidney Injury in Septic Patients Treated by Selected Nephrotoxic Antibiotic Agents-Pathophysiology and Biomarkers-A Review [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): 7115
- [11] Nakano D. Septic acute kidney injury: a review of basic research[J]. Clin Exp Nephrol, 2020, 24(12): 1091-1102
- [12] Yuan JJ, Chang XN, Li M, et al. Clinical utility of characterizing intestinal flora in septic kidney injury [J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(7): 842-846
- [13] Lankadeva YR, Okazaki N, Evans RG, et al. Renal Medullary Hypoxia: A New Therapeutic Target for Septic Acute Kidney Injury?[J]. Semin Nephrol, 2019, 39(6): 543-553
- [14] Busse LW, Ostermann M. Vasopressor Therapy and Blood Pressure Management in the Setting of Acute Kidney Injury [J]. Semin Nephrol, 2019, 39(5): 462-472
- [15] 尤瑞莲, 徐鲁斌, 陈丽萌. 尿调节素及 UMOD 基因与慢性肾病的相关性研究进展[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(4): 557-561
- [16] 徐金升, 白亚玲, 张文博, 等. UMOD 基因启动子区单核苷酸多态性与慢性肾脏病患者肾存活率的关系 [J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(5): 391-392
- [17] Johnson BG, Dang LT, Marsh G, et al. Uromodulin p.Cys147Trp mutation drives kidney disease by activating ER stress and apoptosis[J]. J Clin Invest, 2017, 127(11): 3954-3969
- [18] 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

- [10] Li X, Lu L, Chen J, et al. New Insight into the Mechanisms of Ginkgo Biloba Extract in Vascular Aging Prevention [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(4): 334-345
- [11] Tian J, Liu Y, Chen K. Ginkgo biloba Extract in Vascular Protection: Molecular Mechanisms and Clinical Applications[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15(6): 532-548
- [12] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会,《中国循环杂志》编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(12): 710-725
- [13] 赵冬, 刘静, 吴兆苏. 中国心血管病流行病学发展历史和重要研究概述[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(12): 1171-1177
- [14] 安宁, 闫育平, 叶武成, 等. 常规心电图与冠脉造影术在冠心病诊断中的效果分析[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(19): 3769-3771
- [15] Al-Lamee RK, Nowbar AN, Francis DP. Percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease [J]. *Heart*, 2019, 105(1): 11-19
- [16] Kovacevic M, Burzotta F, Srdanovic I, et al. Percutaneous coronary intervention to treat unprotected left main: Common (un-answered) challenges[J]. *Kardiol Pol*, 2022, 80(4): 417-428
- [17] 芳芳琴, 秦昌友. 急性心肌梗死患者行经桡动脉穿刺冠状动脉介入诊疗术的临床护理[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(14): 5-7, 11
- [18] 刘涛, 韩玉龙. 经皮桡动脉穿刺与股动脉穿刺行冠脉介入治疗的临床观察分析[J]. 中国心血管病研究, 2010, 8(9): 659-661
- [19] 吴彬, 邓利华, 邓静, 等. 舒胸益气汤加减联合单硝酸异山梨酯对冠心病心绞痛病人内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂、趋化因子表达的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(4): 683-686
- [20] 董昕, 杨朋康. 单硝酸异山梨酯联合维拉帕米对冠心病稳定型心绞痛患者血脂水平及血清同型半胱氨酸、高敏 C 反应蛋白的影响 [J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(4): 485-488
- [21] 王建华, 乔爱春, 何志强. N-乙酰半胱氨酸联合单硝酸异山梨酯对冠心病伴肺部感染病人血压的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(3): 500-502
- [22] Nash KM, Shah ZA. Current Perspectives on the Beneficial Role of Ginkgo biloba in Neurological and Cerebrovascular Disorders [J]. *Integr Med Insights*, 2015, 10(9): 1-9
- [23] Kandiah N, Chan YF, Chen C, et al. Strategies for the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761[®], in the treatment and management of mild cognitive impairment in Asia: Expert consensus [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(2): 149-162
- [24] Kandiah N, Ong PA, Yuda T, et al. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761[®] [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(2): 288-298
- [25] 李曼, 潘东, 刘丙营. 银杏叶提取物联合尤瑞克林促进急性脑梗死后血管再生及认知功能改善的效果观察 [J]. 山西医药杂志, 2017, 46(6): 691-694
- [26] 北京脑血管病防治协会银杏叶提取物注射液临床应用专家共识写作组. 银杏叶提取物注射液临床应用中国专家共识(2019)[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(11): 1198-1204
- [27] 马骏, 刘琛. 银杏叶提取物对缺血性脑卒中患者颈动脉狭窄程度及血流动力学的影响 [J]. 中华生物医学工程杂志, 2015, 21(5): 450-452
- [28] 张敏, 刘艳萍, 张兰. 银杏叶提取物对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌功能的保护作用[J]. 四川中医, 2020, 38(4): 64-67
- [29] 周绪锋, 胡衍辉, 徐国海, 等. 静脉滴注银杏叶提取物对心脏直视手术心肌保护作用[J]. 临床麻醉学杂志, 2007, 23(5): 388-390
- [30] 江梅, 刘曙艳, 牛万彬. 银杏叶提取物对糖尿病肾病大鼠肾功能、心功能、炎症反应、 β_2 -MG 及 RBP4 水平的影响 [J]. 中医药信息, 2022, 39(2): 25-29

(上接第 3111 页)

- [19] Turner M, Staplin N. UMOD-ulating CKD risk: untangling the relationship between urinary uromodulin, blood pressure, and kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(6): 1168-1170
- [20] 黄亚军, 顾玥, 张文雯, 等. 肝素结合蛋白在脓毒症相关急性肾损伤早期诊断中的价值 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(5): 436-440
- [21] Yang Y, Liu G, He Q, et al. A Promising Candidate: Heparin-Binding Protein Steps onto the Stage of Sepsis Prediction [J]. *J Immunol Res*, 2019, 20(9): 7515-7126
- [22] Xing L, Zhongqian L, Chunmei S, et al. Activation of M1 macrophages in sepsis-induced acute kidney injury in response to heparin-binding protein[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0196423
- [23] 刘艺, 马林沁, 吴彩军. 肝素结合蛋白联合 SOFA 评分对老年脓毒症患者预后的早期预测价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(12): 1613-1617
- [24] Franco ML, Beyerstedt S, Rangel ÉB. Klotho and Mesenchymal Stem Cells: A Review on Cell and Gene Therapy for Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Disease[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 14(1): 11
- [25] Kuro-O M. Klotho and calciprotein particles as therapeutic targets against accelerated ageing [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135 (15): 1915-1927
- [26] Hu M, 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
- [27] Jorge LB, Coelho FO, Sanches TR, et al. Klotho deficiency aggravates sepsis-related multiple organ dysfunction [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316(3): 438-448
- [28] 吴华勇, 蒋冰洁, 刘炜, 等. 老年重症急性胰腺炎患者继发胰腺感染病原菌及 APACHE II 评分与 CRP 和 ICAM-1 的预测价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(19): 2990-2994
- [29] Søvik S, Isachsen MS, Nordhuus KM, et al. Acute kidney injury in trauma patients admitted to the ICU: a systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(4): 407-419
- [30] 何力, 苏连久, 张婧, 等. ICU 内脓毒性休克急性肾损伤患者肾功能恢复的影响因素分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(2): 199-203