

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.12.007

心血管疾病专题

血清 TIMP-2、HDAC4、UAR 预测急性 Stanford A 型主动脉夹层患者术后发生急性肾损伤的价值

刘晓云, 杨小红, 郑幸龙, 郭锋伟

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (S2024-YF-YBSF-0548)

作者单位: 710061 西安交通大学第一附属医院心血管外科

通信作者: 郭锋伟, E-mail: fengwei7100@126.com



【摘要】目的 分析血清基质金属蛋白酶组织抑制因子-2 (TIMP-2)、组蛋白去乙酰化酶 4 (HDAC4)、尿酸 (UA)/白蛋白 (ALB) 比率 (UAR) 预测急性 Stanford A 型主动脉夹层 (ATAAD) 患者术后发生急性肾损伤 (AKI) 的价值。方法 选取 2021 年 12 月—2024 年 12 月西安交通大学第一附属医院心血管外科进行孙氏手术的 ATAAD 患者 133 例 (ATAAD 组) 及心脏健康的体检者 133 例 (心脏健康组) 为研究对象。ATAAD 组再根据术后是否发生 AKI 分为 AKI 亚组 ($n=55$) 和正常亚组 ($n=78$)。比较各组血清 TIMP-2、HDAC4、UAR 水平; 采用多因素 Logistic 分析 ATAAD 患者手术后发生 AKI 的影响因素; 相对危险度分析 TIMP-2、HDAC4、UAR 高表达相较于低表达发生 AKI 的风险值; ROC 曲线分析 TIMP-2、HDAC4、UAR 预测 ATAAD 患者手术后发生 AKI 的价值。结果 ATAAD 组患者血清 TIMP-2、HDAC4、UAR 水平高于心脏健康组 ($t/P=11.469/<0.001$ 、 $10.311/<0.001$ 、 $12.235/<0.001$)。夹层肾动脉累及、体外循环总时间长、TIMP-2 高、HDAC4 高、UAR 高均为 ATAAD 患者手术后 AKI 发生的危险因素 [$OR(95\%CI)=3.125(1.795\sim5.442)$ 、 $2.674(1.651\sim4.330)$ 、 $2.831(1.691\sim4.740)$ 、 $3.335(1.824\sim6.099)$ 、 $2.749(1.661\sim4.549)$]; 相对危险度分析显示, TIMP-2、HDAC4、UAR 高水平患者术后发生 AKI 的风险是低水平患者的 2.343 倍、2.269 倍、3.457 倍。TIMP-2、HDAC4、UAR 及三者联合预测 ATAAD 患者手术后发生 AKI 的 AUC 分别为 0.833、0.847、0.832、0.963, 三者联合优于各自单独预测 ($Z/P=3.366/0.001$ 、 $3.236/0.001$ 、 $3.391/0.001$)。结论 ATAAD 患者血清 TIMP-2、HDAC4、UAR 水平升高, 三者联合预测 ATAAD 患者术后发生 AKI 的价值高。

【关键词】 主动脉夹层, 急性 Stanford A 型; 急性肾损伤; 基质金属蛋白酶组织抑制因子-2; 组蛋白去乙酰化酶 4; 尿酸/白蛋白比值

【中图分类号】 R543.1; R692

【文献标识码】 A

The value of serum TIMP-2, HDAC4, and UAR in predicting postoperative acute kidney injury in patients with acute Stanford type A aortic dissection Liu Xiaoyun, Yang Xiaohong, Zheng Xinglong, Guo Fengwei. Department of Cardiovascular Surgery, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi, Xi'an 710061, China

Funding program: Key Research and Development Project of Shaanxi Province (S2024-YF-YBSF-0548)

Corresponding author: Guo Fengwei, E-mail: fengwei7100@126.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the predictive value of serum tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2), histone deacetylase 4 (HDAC4), and uric acid (UA)/albumin (ALB) ratio (UAR) for acute kidney injury (AKI) in patients with acute Stanford type A aortic dissection (ATAAD) after surgery. **Methods** From December 2021 to December 2024, 133 ATAAD patients who underwent Sun's surgery and 133 heart healthy examinees in our hospital were selected as the study subjects and included in the ATAAD group and heart healthy group, respectively. Among them, 55 patients in the ATAAD group developed AKI after surgery and were included in the postoperative AKI group, while the remaining 78 patients were included in the postoperative normal group. The serum TIMP-2, HDAC4, and UAR were compared. Multivariate logistic regression was performed to analyze the influencing factors of AKI in ATAAD patients after Sun's surgery. The relative risk was performed to discuss the risk of AKI in high expression of TIMP-2, HDAC4, and UAR compared to low expression. ROC curve was used to analyze the value of TIMP-2, HDAC4, and UAR in predicting AKI in ATAAD patients after surgery. **Results** The ATAAD group had higher serum TIMP-2, HDAC4, and UAR than the heart healthy group ($t/P=11.469/<0.001$,

10.311/<0.001,12.235/<0.001). The postoperative AKI group had higher proportion of cases involving renal artery dissection, TIMP-2, HDAC4, UAR, and longer total extracorporeal circulation time than the postoperative normal group, and all of them were risk factors for AKI [OR(95% CI)=3.125(1.795–5.442),2.674(1.651–4.330),2.831(1.691–4.740),3.335(1.824–6.099),2.749(1.661–4.549)]. Relative risk analysis showed that the risk of developing AKI after surgery in patients with high TIMP-2, HDAC4, and UAR was 2.343 times, 2.269 times, and 3.457 times higher than that in patients with low levels. The AUCs of TIMP-2, HDAC4, UAR and the combination of the three for predicting AKI after Sun's surgery in patients with ATAAD were 0.833, 0.847, 0.832 and 0.963, respectively. The combination of the three was superior to the AUCs of TIMP-2, HDAC4 and UAR alone ($Z=3.366, 3.236, 3.391, P=0.001, 0.001, 0.001$). **Conclusion** Serum TIMP-2, HDAC4, and UAR are elevated, and their union has high value in predicting postoperative AKI in ATAAD patients.

【Key words】 Acute Stanford type A aortic dissection; Acute kidney injury; Tissue inhibitor of metalloproteinase-2; Histone deacetylase 4; Uric acid/albumin ratio

急性 Stanford A 型主动脉夹层(acute Stanford type A aortic dissection, ATAAD)是一种致命心血管急症,主要病理特征为主动脉内膜撕裂,血管血流受阻,手术是金标准疗法,但围手术期死亡率仍达 9%~25%^[1-2]。其急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)发生率为 18%~67%,目前缺乏有效防治手段^[3]。因此,早期识别 AKI 危险因素对改善患者预后至关重要。基质金属蛋白酶组织抑制因子-2(TIMP-2)在肾脏应激或损伤中表达增加,参与早期 G1 期细胞周期停滞过程,通过 ERK1/2 通路减少细胞凋亡和基质沉积^[4]。组蛋白去乙酰化酶 4(HDAC4)是肾纤维化的关键介质,其药理学和遗传抑制可减轻肾纤维化并抑制成纤维细胞活化、TGF- β_1 /Smad3 信号通路激活等过程,为治疗肾脏疾病的潜在靶点^[5]。尿酸(UA)/白蛋白(ALB)比率(UAR)是一种新型 UA 相关血清指标,UA 与氧化应激、炎症反应和内皮功能障碍有关,ALB 是一种负急性期反应物,低白蛋白血症与不良肾病进展有关^[6]。基于上述 TIMP-2、HDAC4、UAR 在肾脏应激和损伤中的关键作用,推测三者可能参与 ATAAD 患者术后发生 AKI 的病理机制。但目前其预测作用尚未明确,因此,本研究旨在探讨血清 TIMP-2、HDAC4、UAR 预测 ATAAD 患者术后发生 AKI 的价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 12 月—2024 年 12 月西安交通大学第一附属医院心血管外科进行孙氏手术的 ATAAD 患者 133 例(ATAAD 组)及心脏健康的体检者 133 例(心脏健康组)为研究对象。ATAAD 组:男 69 例,女 64 例,年龄 35~64(51.08 \pm 11.45)岁;心脏健康组:男 71 例,女 62 例,年龄 30~65(51.17 \pm 11.29)岁。2 组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2021057),受试者或家属知情同意并签署知情同

意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合 ATAAD 的诊断标准^[7];②处于急性期,即发病时间<14 d;③CTA或 MR 等影像学资料完整;④均行孙氏手术治疗;⑤术前肾功能稳定。(2)排除标准:①既往肾病史;②术中或术后 48 h 内死亡;③恶性肿瘤、器官衰竭等;④既往心脏手术史;⑤妊娠或哺乳期。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 TIMP-2、HDAC4、UAR 水平检测:ATAAD 组患者于手术治疗前 12 h/心脏健康组志愿者于入组当日采集空腹肘静脉血 5 ml,离心留取血清-80℃保存待测。采用 ELISA 试剂盒检测血清 TIMP-2、HDAC4 水平。TIMP-2、HDAC4 试剂盒分别购自上海科艾博公司(货号:KEA0022)、江莱生物公司(货号:JL-HDAC4-Hu);计算 $UAR = UA (mmol/L) / ALB (g/L)$, UA 和 ALB 采用全自动生化分析仪(型号:Hitachi 7600,日立)检测。

1.3.2 AKI 判定及分组:根据 KDIGO 指南^[8]中规定的 AKI 判定标准,满足以下任何一条定义即判定为 AKI:(1)血清肌酐(SCr)升高,48 h 内 SCr 上升 $\geq 26.5 \mu mol/L$ (即 $\geq 0.3 mg/dl$);(2)基线肾功能恶化,SCr 较基线值升高 $\geq 50\%$ (1.5 倍);(3)尿量减少($< 0.5 ml \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$,持续 $\geq 6 h$)。根据 AKI 判定结果,ATAAD 患者术后发生 AKI 55 例为 AKI 亚组,其余 78 例患者为正常亚组。

1.3.3 收集 2 组基线资料、围术期指标等资料:基线资料包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、家族心血管病史、合并症(高血压、糖尿病、高脂血症)、发病至手术时间;术前炎症反应指标包括 WBC($\times 10^9/L$)、CRP(mg/L);肾功能指标包括 SCr($\mu mol/L$)、BUN(mmol/L);影像学指标包括夹层肾动脉有/无累及。术中指标包括体外循环总时间(min)、主动脉阻断时间(min);深低温停循环时间(min)、出血量(ml)、尿

量(ml)等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用 χ^2 检验;多因素 Logistic 分析 ATAAD 患者手术后发生 AKI 的影响因素;相对危险度分析 TIMP-2、HDAC4、UAR 高表达相较于低表达发生 AKI 的风险值;受试者工作特征(ROC)曲线分析 TIMP-2、HDAC4、UAR 预测 ATAAD 患者手术后发生 AKI 的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 TIMP-2、HDAC4、UAR 水平比较

ATAAD 组患者血清 TIMP-2、HDAC4、UAR 水平高于心脏健康组($P < 0.01$),见表 1。

2.2 AKI 亚组和正常亚组 ATAAD 患者临床资料比较

AKI 亚组患者吸烟史、饮酒史、家族心血管病史、发病至手术时间、合并症(高血压、糖尿病、高脂血症)、术前指标(WBC、SCr、BUN、CRP)及术中指标(主动脉阻断时间、出血量、深低温停循环时间、尿量)与正常亚组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),

表 1 ATAAD 组和心脏健康组血清 TIMP-2、HDAC4、UAR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum TIMP-2, HDAC4, and UAR levels between the ATAAD group and the heart-healthy group

组别	例数	TIMP-2($\mu\text{g/L}$)	HDAC4($\mu\text{g/L}$)	UAR
心脏健康组	133	75.23 \pm 16.20	38.53 \pm 10.44	5.72 \pm 1.13
ATAAD 组	133	102.44 \pm 22.05	57.27 \pm 18.56	8.25 \pm 2.10
t 值		11.469	10.311	12.235
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

AKI 亚组患者夹层肾动脉累及人数占比、TIMP-2、HDAC4、UAR 水平及体外循环总时间高于正常亚组($P < 0.01$),见表 2。

2.3 ATAAD 患者手术后发生 AKI 的影响因素分析 以 ATAAD 患者手术后发生 AKI 为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P < 0.05$ 项目(连续变量,原值代入;夹层肾动脉累及:有为“1”,无为“0”)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,夹层肾动脉受累、体外循环总时间长、TIMP-2 高、HDAC4 高、UAR 高均为 ATAAD 患者手术后 AKI 发生的危险因素($P < 0.01$),见表 3。

表 2 AKI 亚组和正常亚组 ATAAD 患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data between AKI subgroup and normal subgroup

指标		正常亚组($n=78$)	AKI 亚组($n=55$)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	41(52.56)	28(50.91)	0.035	0.851
	女	37(47.44)	27(49.09)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		50.88 \pm 10.24	51.36 \pm 10.59	0.262	0.793
吸烟史[例(%)]		30(38.46)	22(40.00)	0.032	0.858
饮酒史[例(%)]		25(32.05)	18(32.73)	0.007	0.935
家族心血管病史[例(%)]		16(20.51)	13(23.64)	0.185	0.667
合并症[例(%)]	高血压	26(33.33)	21(38.18)	0.332	0.565
	糖尿病	20(25.64)	17(30.91)	0.446	0.504
	高脂血症	18(23.08)	15(27.27)	0.304	0.581
发病至手术时间($\bar{x} \pm s$, h)		28.78 \pm 6.44	29.56 \pm 6.35	0.692	0.490
夹层肾动脉累及[例(%)]	有	20(25.64)	25(45.45)	5.656	0.017
	无	58(74.36)	30(54.55)		
术前指标($\bar{x} \pm s$)	WBC($\times 10^9/\text{L}$)	9.58 \pm 2.25	10.25 \pm 2.14	1.725	0.087
	SCr($\mu\text{mol/L}$)	110.45 \pm 19.88	118.36 \pm 28.67	1.880	0.062
	BUN(mmol/L)	8.51 \pm 2.25	9.28 \pm 2.33	1.915	0.058
	CRP(mg/L)	46.28 \pm 11.67	48.69 \pm 11.42	1.183	0.239
	TIMP-2($\mu\text{g/L}$)	94.82 \pm 19.41	113.24 \pm 21.36	5.170	<0.001
	HDAC4($\mu\text{g/L}$)	51.46 \pm 13.23	65.52 \pm 14.17	5.986	<0.001
	UAR	7.32 \pm 1.85	9.58 \pm 2.11	6.544	<0.001
术中指标($\bar{x} \pm s$)	体外循环总时间(min)	171.56 \pm 48.37	237.69 \pm 56.48	7.241	<0.001
	主动脉阻断时间(min)	123.67 \pm 33.05	128.55 \pm 32.42	0.845	0.400
	深低温停循环时间(min)	29.39 \pm 8.22	31.56 \pm 8.37	1.488	0.139
	出血量(ml)	584.27 \pm 118.24	603.45 \pm 123.52	0.904	0.367
	尿量(ml)	793.33 \pm 134.82	808.67 \pm 144.38	0.627	0.531

表 3 ATAAD 患者手术后发生 AKI 的影响因素分析

Tab.3 Analysis of influencing factors of AKI occurrence after Sun procedure in ATAAD patients

影响因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
夹层肾动脉受累	1.139	0.283	16.211	<0.001	3.125	1.795~5.442
体外循环总时间长	0.984	0.246	15.986	<0.001	2.674	1.651~4.330
TIMP-2 高	1.040	0.263	15.656	<0.001	2.831	1.691~4.740
HDAC4 高	1.204	0.308	15.293	<0.001	3.335	1.824~6.099
UAR 高	1.011	0.257	15.482	<0.001	2.749	1.661~4.549

2.4 TIMP-2、HDAC4、UAR 水平对术后发生 AKI 的相对危险度分析 以 TIMP-2 = 102.44 $\mu\text{g/L}$ 、HDAC4 = 57.27 $\mu\text{g/L}$ 、UAR = 8.25 为界限。将 TIMP-2、HDAC4、UAR 高于界限值的纳入高水平,低于界限值的纳入低水平。相对危险度分析显示,TIMP-2、HDAC4、UAR 高水平术后发生 AKI 的风险是低水平患者的 2.343 倍、2.269 倍、3.457 倍,见表 4。

表 4 TIMP-2、HDAC4、UAR 水平对术后发生 AKI 的相对危险度分析

Tab.4 Relative risk analysis of postoperative AKI based on TIMP-2, HDAC4, and UAR levels

指标	AKI 亚组 (n = 55)	正常亚组 (n = 78)	RR(95%CI)	χ^2 值	P 值
TIMP-2			2.343(1.593~3.447)	20.376	<0.001
高水平	23	38			
低水平	55	17			
HDAC4			2.269(1.581~3.257)	21.358	<0.001
高水平	25	40			
低水平	53	15			
UAR			3.457(2.093~5.709)	31.070	<0.001
高水平	20	41			
低水平	58	14			

2.5 TIMP-2、HDAC4、UAR 对 ATAAD 患者手术后发生 AKI 的预测价值 绘制 TIMP-2、HDAC4、UAR 对 ATAAD 患者手术后发生 AKI 的预测价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:TIMP-2、HDAC4、UAR 及三者联合预测 ATAAD 患者手术后发生 AKI 的 AUC 分别为 0.833、0.847、0.832、0.963,三者联合优于各自单独预测的 AUC($Z = 3.366$ 、 3.236 、 3.391 , $P = 0.001$ 、 0.001 、 0.001),见表 5,图 1。

3 讨论

AKI 是 ATAAD 患者术后危及生命的并发症,目前 AKI 的诊断主要依赖于 SCr 水平和尿量变化,然而两者均是肾功能指标,并非肾损伤或应激的直接证据,且易受到性别、年龄和代谢状态等多种因素的影响,二者对术后 AKI 的诊断通常会存在滞后现象^[9-10]。此外,

表 5 TIMP-2、HDAC4、UAR 对 ATAAD 患者手术后发生 AKI 的预测价值

Tab.5 The predictive value of TIMP-2, HDAC4, and UAR for the occurrence of AKI in patients with ATAAD after surgery

变 量	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
TIMP-2	106.95 $\mu\text{g/L}$	0.833	0.762~0.903	0.800	0.705	0.505
HDAC4	58.32 $\mu\text{g/L}$	0.847	0.782~0.913	0.818	0.782	0.600
UAR	8.06	0.832	0.761~0.903	0.836	0.718	0.554
三者联合		0.963	0.936~0.990	0.909	0.833	0.742

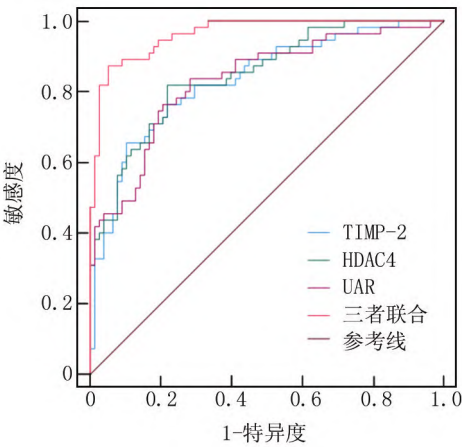


图 1 TIMP-2、HDAC4、UAR 预测 ATAAD 患者手术治疗后发生 AKI 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting AKI after surgery in patients with ATAAD based on TIMP-2, HDAC4, and UAR

ATAAD 患者术后 AKI 的发生涉及氧化应激、炎症反应、肾小管损伤等多种病理机制,且前言中已提及 TIMP-2、HDAC4、UAR 可从肾脏纤维化、肾脏应激、内皮功能障碍等多方面反映肾脏损伤途径。因此,本研究重点探讨了血清 TIMP-2、HDAC4、UAR 预测 ATAAD 患者术后发生 AKI 的价值。

TIMP-2 由肾小管细胞表达和分泌,并参与各种损伤(如脓毒症、缺血、氧化应激)引起的细胞应激或损伤早期阶段的 G1 细胞周期停滞,不仅与 AKI 风险增加有关,还可能是 AKI 与肾纤维化之间的联系^[11]。本研究中,ATAAD 组患者血清 TIMP-2 水平较心脏健康组升高,提示血清 TIMP-2 水平在 ATAAD 组患者中升高可能与 ATAAD 的发生有关,可通过检测血清 TIMP-2 水平,初步辅助判断患者是否患有 ATAAD。在肾脏疾病患者的活检组织中,TIMP-2 表达在肾小管区域显著高于对照组,其表达强度与肾小球损伤评分(GSI)及小管损伤评分(TSI)呈正相关^[12]。本研究中,AKI 亚组

患者 TIMP-2 水平高于正常亚组,为 AKI 发生的危险因素,且 TIMP-2 高水平术后发生 AKI 的风险是低水平患者的 2.343 倍,提示 TIMP-2 水平升高可能增加了 ATAAD 患者术后发生 AKI 的风险,推测 TIMP-2 水平升高可能反映了炎症反应的加剧和肾脏组织的损伤,可能通过影响肾脏内的细胞外基质代谢和血管功能,导致肾脏血流灌注不足和肾小管损伤,从而增加 AKI 的发生风险^[13]。此外,在接受体外循环的先天性心脏病手术新生儿中,尿液 TIMP-2 水平在术后 24 h 对 AKI 具有良好的预测能力,且与成人预测 AKI 能力研究一致,是反映肾应激/损伤的有效预测蛋白^[14]。本研究中,TIMP-2 水平预测 ATAAD 患者手术治疗后发生 AKI 的 AUC 为 0.833,提示 TIMP-2 水平可在一定程度上为临床早期识别和干预术后 AKI 的发生提供潜在依据。

HDAC4 是一种 II a 类 HDAC,主要分布于心脏、肾脏等组织,通过增加 TNF- α 刺激的血管平滑肌细胞中 NF- κ B 转录活性和活性氧产生诱导血管炎症反应^[15]。心肌细胞特异性过表达 HDAC4 可降低心肌功能,增加心肌缺血/再灌注损伤,与心脏自噬和细胞凋亡增加有关^[16]。本研究中,ATAAD 组患者血清 HDAC4 水平较心脏健康组升高,提示在 ATAAD 患者体内,HDAC4 可能处于异常活跃的状态,推测 ATAAD 可能通过影响心脏自噬和细胞凋亡的调控机制,进而导致心肌功能受损^[16]。HDAC4 在造影剂诱导的大鼠 AKI 血清中表达升高,抑制 HDAC4 表达可促进 FoxO3a 水平降低,从而通过增强自噬和限制细胞凋亡抑制 AKI 的发生^[17]。本研究中,AKI 亚组患者 HDAC4 水平高于正常亚组,为 AKI 发生的危险因素,且 HDAC4 高水平患者术后发生 AKI 的风险是低水平患者的 2.269 倍,提示 HDAC4 水平可作为预测术后 AKI 发生的一个重要指标,较高的 HDAC4 水平预示着术后发生 AKI 的可能性显著增加,推测 HDAC4 可能参与调节炎症反应,过高的 HDAC4 水平可能加剧肾脏内的炎症反应,进一步损伤肾脏组织^[15]。此外,抑制 HDAC4 表达可减轻足细胞损伤和肾功能障碍,靶向 HDAC4 为 AKI 的治疗提供了新的潜在靶点^[18]。本研究中,HDAC4 水平预测 ATAAD 患者手术治疗后发生 AKI 的 AUC 为 0.847,提示 HDAC4 水平在排除未发生 AKI 的患者时具有一定的可靠性,能有效减少误诊的情况。

UAR 已成为一种用于预测 AKI 发作新的炎症指标,并与 AKI 患者短期病死率相关,高 UAR 水平表明患者氧化应激和炎症反应的加重,与肾脏损伤、抗炎反应及血管内皮损伤相关^[19]。血清 UA 是血管疾病中

内皮功能障碍和炎症反应的介质,UAR 升高会增加经皮冠状动脉介入治疗后新发心房颤动风险^[20]。本研究中,ATAAD 组患者血清 UAR 水平较心脏健康组升高,提示血清 UAR 水平升高与血管疾病相关病理机制存在紧密联系,推测 ATAAD 组患者 UAR 升高可能预示患者血管内皮细胞已经受到损伤。糖尿病肾病患者血清 UAR 水平显著高于非糖尿病肾病患者,与氧化应激反应激活,诱发肾小球硬化和间质纤维化,损害肾小管功能有关^[21]。本研究中,AKI 亚组患者 UAR 水平高于正常亚组,为 AKI 发生的危险因素,且 UAR 高水平术后发生 AKI 的风险是低水平患者的 3.457 倍,较高的 UAR 水平能够在很大程度上提示术后发生 AKI 的可能性,推测 UA 水平升高可促进氧化应激、激活内皮细胞、诱导炎症细胞因子释放,增加肾小管间质损伤,促进 AKI 的发生^[21-25]。此外,在孤立性三尖瓣手术后 AKI 亚组患者术前 UAR 水平显著高于非 AKI 亚组,预测术后 AKI 的 AUC 值为 0.774,具有中等预测能力^[26]。本研究中,UAR 水平预测 ATAAD 患者手术治疗后发生 AKI 的 AUC 为 0.832,以 UAR>8.06 判定为术后 AKI 高风险,提示对于 UAR 水平高于阈值的患者,可采取控制炎症反应、调节 UA 代谢等针对性的干预措施,以降低 AKI 发生率。

本研究还发现,AKI 亚组患者夹层肾动脉累及人数占比、体外循环总时间高于正常亚组,均为 AKI 发生的危险因素,提示当夹层累及肾动脉时,可能会损伤肾小管上皮细胞和肾小球,使肾脏功能受损,增加 AKI 发生风险;长时间的体外循环会加剧炎症反应、氧化应激等,导致肾脏血管内皮细胞损伤,促使 AKI 的发生。TIMP-2、HDAC4、UAR 联合预测 ATAAD 患者手术治疗后发生 AKI 的 AUC 显著高于 TIMP-2、HDAC4、UAR 单一预测,提示三者联合能够弥补单一预测 AKI 的局限性,预测效能较高。

综上所述,血清 TIMP-2、HDAC4、UAR 水平升高,三者联合预测 ATAAD 患者术后发生 AKI 的价值高。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘晓云、杨小红:设计研究方案,实施研究过程;郑幸龙:采集数据;郭锋伟:统计分析及论文撰写

参考文献

- [1] Si Y, Duan W, Xie J, et al. Biomarkers for prediction of neurological complications after acute Stanford type A aortic dissection: A systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2023, 18 (2): e0281352. DOI: 10.1371/journal.pone.0281352.
- [2] Song W, Liu J, Tu G, et al. Impact of body mass index on perioperative mortality of acute Stanford type A aortic dissection: a systematic

- review and meta-analysis[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2023, 23(1): 531-540. DOI: 10.1186/s12872-023-03517-z.
- [3] Wang L, Zhong G, Lv X, et al. Risk factors for acute kidney injury after Stanford type A aortic dissection repair surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Ren Fail, 2022, 44(1): 1462-1476. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2113795.
- [4] Leng J, Li L, Tu H, et al. Mechanism and clinical role of TIMP-2 and IGFBP-7 in cardiac surgery-associated acute kidney injury: A review[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(21): e38124. DOI: 10.1097/MD.00000000000038124.
- [5] Shen F, Hou X, Li T, et al. Pharmacological and genetic inhibition of HDAC4 alleviates renal injury and fibrosis in mice[J]. Front Pharmacol, 2022, 13(3): 929334-929348. DOI: 10.3389/fphar.2022.929334.
- [6] Qin A, Yang D, Wang S, et al. Uric acid-based ratios for predicting renal failure in Chinese IgA nephropathy patients[J]. Int J Med Sci, 2023, 20(12): 1584-1591. DOI: 10.7150/ijms.85430.
- [7] 中国医师协会心血管外科分会大血管外科专业委员会. 主动脉夹层诊断与治疗规范中国专家共识[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2017, 33(11): 641-654. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2017.11.001.
- [8] 李白翎, 孙丽君, 孙海鹏. KDIGO 指南中急性肾损伤诊断标准对心脏外科术后患者预后的预测能力强于 RIFLE 和 AKIN 标准[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(1): 83-83. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.z1.235.
- [9] Leng J, Li L, Tu H, et al. Mechanism and clinical role of TIMP-2 and IGFBP-7 in cardiac surgery-associated acute kidney injury: A review[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(21): e38124. DOI: 10.1097/MD.00000000000038124.
- [10] Guan X, Li L, Zhang H, et al. The preoperative plasma histamine level as a possible protective biomarker for postoperative acute kidney injury[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(1): e32637. DOI: 10.1097/MD.00000000000032637.
- [11] Mello MF, de Bessa J Júnior, Reis ST, et al. Evaluating TIMP-2 and IGFBP-7 as a predictive tool for kidney injury in ureteropelvic junction obstruction[J]. Int Braz J Urol, 2022, 48(2): 284-293. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0340.
- [12] Schanz M, Kimmel M, Alscher MD, et al. TIMP-2 and IGFBP7 in human kidney biopsies in renal disease[J]. Clin Kidney J, 2023, 16(9): 1434-1446. DOI: 10.1093/ckj/sfad010.
- [13] 徐凤娇, 张宇, 杨玉兰. TIMP-2 和 IGFBP-7 早期预测急性肾损伤作用机制的研究进展[J]. 中国医药导报, 2024, 21(19): 56-61. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2024.19.11.
- [14] Ramírez M, Chakravarti S, Busovsky-McNeal M, et al. Elevated levels of urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP-7 predict acute kidney injury in neonates after congenital heart surgery[J]. J Pediatr Intensive Care, 2021, 11(2): 153-158. DOI: 10.1055/s-0041-1740359.
- [15] Kang H, Park YK, Lee JY, et al. Roles of histone deacetylase 4 in the inflammatory and metabolic processes[J]. Diabetes Metab J, 2024, 48(3): 340-353. DOI: 10.4093/dmj.2023.0174.
- [16] 张浩, 贾博, 张祚, 等. 基于机器学习的可解释模型在急性 A 型主动脉夹层合并冠状动脉灌注不良术后主要不良心血管事件的预测研究[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2025, 41(3): 129-135. DOI: 10.3760/cma.j.cn112434-20241230-00334.
- [17] Zuo Z, Li Q, Zhou S, et al. Berberine ameliorates contrast-induced acute kidney injury by regulating HDAC4-FoxO3a axis-induced autophagy: In vivo and in vitro[J]. Phytother Res, 2024, 38(4): 1761-1780. DOI: 10.1002/ptr.8059.
- [18] Ha ZL, Yu ZY. Downregulation of miR-29b-3p aggravates podocyte injury by targeting HDAC4 in LPS-induced acute kidney injury[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2021, 37(12): 1069-1076. DOI: 10.1002/kjm2.12431.
- [19] Özgür Y, Akln S, Yilmaz NG, et al. Uric acid albumin ratio as a predictive marker of short-term mortality in patients with acute kidney injury[J]. Clinical and Experimental Emergency Medicine, 2021, 8(4): 82-88. DOI: 10.15441/ceem.20.024.
- [20] Sultana S, Mohammed SK, Prakash VR, et al. Evaluation of uric acid to albumin ratio as a marker of coronary artery disease severity in acute coronary syndrome: A cross-sectional study[J]. Cureus, 2023, 15(11): e49454. DOI: 10.7759/cureus.49454.
- [21] Chen L, Zhu Z, Ye S, et al. The Serum uric acid to serum creatinine ratio is an independent risk factor for diabetic kidney disease[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2022, 15(2): 3693-3703. DOI: 10.2147/DMSO.S387426.
- [22] 陈鹏飞, 王立清, 曲开勇. 急性 A 型主动脉夹层术后急性肾损伤的研究进展[J]. 中国医药, 2023, 18(6): 935-939. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2023.06.031.
- [23] 崔荣敏, 龚琪, 王哲, 等. 术前血清 sCD163、sTWEAK 水平与 Stanford A 型主动脉夹层动脉瘤患者预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(9): 896-900, 906. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.002.
- [24] 李培, 薛万腾, 赵鹏. 西安地区急性 Stanford A 型主动脉夹层患者的流行病学特征及术后发生急性肾损伤的影响因素[J]. 中国医药, 2022, 17(7): 984-988. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.07.006.
- [25] 张若禹, 曹一得, 陈鑫. 急性 Stanford A 型主动脉夹层的手术治疗研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2025, 33(1): 121-126. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.308.
- [26] Liao Y, Li L, Li J, et al. Uric acid to albumin ratio: a predictive marker for acute kidney injury in isolated tricuspid valve surgery[J]. Rev Cardiovasc Med, 2025, 26(2): 26391-26399. DOI: 10.31083/RCM26391.

(收稿日期: 2025-05-23)