

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 12. 002

脓毒症诊治专题

脓毒症相关急性肾损伤患者血清 Galectin-1、Galectin-3 水平变化及其与院内死亡的关系

冯亚, 高春明, 张耀军, 陈自谦, 祁夏夏, 张梅荣, 房云岗



基金项目: 国家重点研发计划课题(2019YFC090834)

作者单位: 041000 山西省临汾市中心医院重症医学科

通信作者: 高春明, E-mail: sxlfcm@163.com

【摘要】目的 探讨不同病情严重程度脓毒症相关急性肾损伤(SA-AKI)患者血清半乳糖凝集素(Gal)-1、Gal-3的变化及其与院内死亡的关系。**方法** 纳入2020年1月—2023年1月山西省临汾市中心医院重症医学科收治的脓毒症患者243例,其中SA-AKI患者123例作为SA-AKI组,单纯脓毒症患者120例为单纯脓毒症组。SA-AKI组患者根据急性肾损伤(AKI)分期分为1期亚组(48例)、2期亚组(43例)、3期亚组(32例),并根据患者的院内结局分为死亡亚组和存活亚组。采用酶联免疫吸附法检测血清Gal-1、Gal-3水平。通过多因素Logistic回归分析SA-AKI患者院内死亡的影响因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清Gal-1、Gal-3水平对SA-AKI患者院内死亡风险的预测价值。**结果** 与单纯脓毒症组比较,SA-AKI组血清Gal-1、Gal-3水平升高($t/P=34.417/ <0.001$ 、 $15.207/ <0.001$)。1期亚组、2期亚组、3期亚组血清Gal-1、Gal-3水平依次升高($F/P=262.989/ <0.001$ 、 $688.207/ <0.001$)。单因素分析显示,年龄、AKI分期、使用血管活性药物、机械通气、急性生理和慢性健康评估II(APACHE II)评分、血乳酸、Gal-1、Gal-3为SA-AKI患者院内死亡的影响因素($\chi^2/t=3.514$ 、 43.619 、 7.041 、 8.483 、 4.563 、 4.081 、 10.282 、 6.335 , $P < 0.05$ 或 0.01)。多因素Logistic回归分析显示,年龄 ≥ 60 岁、AKI分期2~3期、机械通气和APACHE II评分、血乳酸、Gal-1、Gal-3水平升高为SA-AKI患者院内死亡的独立危险因素[OR(95%CI)=1.683(1.145~2.476)、2.710(1.107~6.633)、3.670(1.398~9.631)、1.548(1.070~2.240)、1.532(1.123~2.093)、1.438(1.042~1.984)、1.040(1.016~1.065)、1.192(1.071~1.327), $P < 0.05$ 或 0.01]。ROC曲线分析显示,血清Gal-1、Gal-3水平单独和联合预测SA-AKI患者院内死亡的曲线下面积(AUC)分别为0.720(0.454~0.960)、0.771(0.558~0.971)、0.830(0.686~0.967),二者联合的预测价值大于各指标单独预测($Z=2.652$ 、 2.968 , $P=0.008$ 、 0.003)。**结论** 血清Gal-1、Gal-3水平升高与SA-AKI患者病情程度加重和院内死亡密切相关,联合检测血清Gal-1、Gal-3水平对SA-AKI患者院内死亡的预测价值较高。

【关键词】 脓毒症;急性肾损伤;半乳糖凝集素-1;半乳糖凝集素-3;病情程度;预后**【中图分类号】** R631⁺.2;R692**【文献标识码】** A

Changes in serum Galectin-1 and Galectin-3 levels in patients with sepsis related acute kidney injury and their relationship with in-hospital mortality Feng Ya, Gao Chunming, Zhang Yaojun, Chen Ziqian, Qi Xiaxia, Zhang Meirong, Fang Yungang. Department of Intensive Care Medicine, Linfen Central Hospital, Linfen, Shanxi Province, Linfen 041000, China

Corresponding author: Gao Chunming, E-mail: sxlfcm@163.com

Funding program: National Key R&D Program Project (2019YFC090834)

【Abstract】 Objective To investigate the changes in serum Gal-1 and Gal-3 levels in patients with sepsis associated acute kidney injury (SA-AKI) of different severity levels and their relationship with in-hospital mortality. **Methods** Two hundred and forty-three patients with sepsis admitted to the Intensive Care Department of Linfen Central Hospital in Shanxi Province from January 2020 to January 2023 were included, including 123 SA-AKI patients as the SA-AKI group and 120 patients with simple sepsis as the simple sepsis group. Patients in the SA-AKI group were divided into stage 1 subgroup (48 cases), stage 2 subgroup (43 cases), and stage 3 subgroup (32 cases) based on acute kidney injury (AKI) staging, and were divided into death subgroup and survival subgroup according to their in-hospital outcomes. Enzyme linked immunosorbent as-

say was used to detect serum Gal-1 and Gal-3 levels. Analyze the influencing factors of in-hospital mortality in SA-AKI patients through multiple logistic regression analysis. The predictive value of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of serum Gal-1 and Gal-3 levels on the risk of in-hospital mortality in SA-AKI patients. **Results** Compared with the simple sepsis group, the serum Gal-1 and Gal-3 levels in the SA-AKI group increased ($t/P=34.417/<0.001, 15.207/<0.001$). The serum Gal-1 and Gal-3 levels in the 1st, 2nd, and 3rd subgroups increased sequentially ($F/P=302.934/<0.001, 51.068/<0.001$). Univariate analysis showed that age, AKI stage, use of vasoactive drugs, mechanical ventilation, acute physiological and chronic health assessment II (APACHE II) scores, blood lactate, Gal-1, and Gal-3 were the influencing factors for in-hospital mortality in SA-AKI patients ($\chi^2/t=3.514, 43.619, 7.041, 8.483, 4.563, 4.081, 10.282, 6.335, P<0.05$ or 0.01). Multivariate logistic regression analysis showed that age ≥ 60 years, AKI stage 2-3, mechanical ventilation and APACHE II score, elevated blood lactate, Gal-1, and Gal-3 levels were independent risk factors for in-hospital mortality in SA-AKI patients [OR (95% CI) = 1.683 (1.145 - 2.476), 2.710 (1.107 - 6.633), 3.670 (1.398 - 9.631), 1.548 (1.070 - 2.240), 1.532 (1.123 - 2.093), 1.438 (1.042 - 1.984) 1.040 (1.016 - 1.065), 1.192 (1.071 - 1.327), $P<0.05$ or 0.01]. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for predicting in-hospital mortality in SA-AKI patients was 0.720 (0.454 - 0.960), 0.771 (0.558 - 0.971), and 0.830 (0.686 - 0.967) for serum Gal-1 and Gal-3 levels alone and in combination, respectively. The combined predictive value of the two indicators was greater than that of each indicator alone ($Z=2.652, 2.968, P=0.008, 0.003$). **Conclusion** The elevated levels of serum Gal-1 and Gal-3 are closely related to the worsening of the condition and in-hospital mortality in SA-AKI patients. The combined detection of serum Gal-1 and Gal-3 levels has a high predictive value for in-hospital mortality in SA-AKI patients.

[Key words] Sepsis; Acute kidney injury; Galectin-1; Galectin-3; Severity of illness; Prognosis

脓毒症是由感染引起宿主免疫系统失调而导致危及生命安全的器官功能损害临床综合征,近年来其在全球中的发病率有上升趋势,我国重症监护室(intensive care unit, ICU)脓毒症发病率为 33.6%,病死率为 29.0%,发病率和病死率远高于北美和欧洲国家^[1-2]。脓毒症相关急性肾损伤(sepsis associated acute kidney injury, SA-AKI)是脓毒症常见的严重并发症,也是导致脓症患者死亡的重要因素之一^[3]。寻找可及时评估 SA-AKI 患者病情严重程度和预后的血清标志物对指导临床治疗和促进预后改善具有积极意义。研究表明,炎症反应在 SA-AKI 的发生、发展过程中扮演重要角色^[4]。半乳糖凝集素(galectin, Gal)是一类具有结合聚糖能力的凝集素, Gal-1 和 Gal-3 是 Gal 家族成员,其中 Gal-1 通过调节 T 细胞功能抑制免疫反应发挥抗炎作用^[5]。一项筛选脓毒症相关新型蛋白生物标志物的研究发现, Gal-1 在脓症患者血清中升高^[6]。Gal-3 能通过诱导单核细胞迁移促进炎症反应发生发展^[7]。相关研究报道, Gal-3 水平与脓毒症病情严重程度和预后有关^[8]。基于此,本研究拟探讨不同病情严重程度 SA-AKI 患者血清 Gal-1、Gal-3 的变化及其与院内死亡的关系,旨在为促进 SA-AKI 治疗和预后改善提供更多参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 纳入 2020 年 1 月—2023 年 1 月山西省临汾市中心医院重症医学科收治的脓症患者 243

例,其中 SA-AKI 患者 123 例作为 SA-AKI 组,女 39 例,男 84 例;年龄 21 ~ 79 (58.12 \pm 6.51) 岁。单纯脓症患者 120 例为单纯脓毒症组,女 38 例,男 82 例;年龄 18 ~ 81 (55.63 \pm 7.68) 岁。2 组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。参考改善全球肾脏病预后组织制定的标准^[9],对纳入的 SA-AKI 患者根据病情严重程度分为 1 期亚组 48 例,2 期亚组 43 例,3 期亚组 32 例。同时根据患者院内结局分为死亡亚组 49 例和存活亚组 74 例。

1.2 病例选择标准 纳入标准:(1)脓毒症诊断符合脓毒症 3.0 诊断标准^[10];(2)AKI 诊断符合改善全球肾脏病预后组织标准^[9]:①尿量 $<0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,持续时间 $\geq 6 \text{ h}$;②48 h 内血肌酐升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$;③确认或推测 7 d 内血肌酐升高超过基础值 1.5 倍,符合以上任一标准即可诊断为 AKI;(3)患者的临床资料完整;(4)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)既往慢性肾脏病、终末期肾病或肾移植;(2)合并恶性肿瘤患者;(3)合并急性肺损伤、急性心肌损伤等其他脏器损害疾病;(4)有血液疾病或入院前接受血制品输注、使用抗凝或溶栓药物;(5)处于妊娠期或哺乳期的妇女;(6)ICU 入住时间 $<48 \text{ h}$ 。本研究经医院伦理委员会批准(2019-KY-0539),全部患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.3 方法

1.3.1 资料收集:使用医院病例管理系统收集 SA-

AKI 患者的临床资料,包括性别、年龄、合并症、感染部位、干预措施(肾脏代替治疗、使用血管活性药物、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) 评分(总分 0~71 分,得分越高表示病情越严重)^[11] 和实验室指标(血肌酐、血乳酸、血红蛋白、白蛋白、白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、C 反应蛋白、降钙素原、血尿酸)等资料。

1.3.2 血清 Gal-1、Gal-3 水平检测:脓毒症患者入住 ICU 后于床旁采集血液 3 ml,3 000 r/min 离心 10 min (半径 15 cm) 留取血清待检测,采用酶联免疫吸附法检测血清 Gal-1、Gal-3 水平,试剂盒均购自深圳海思安生物技术有限公司(Gal-1 货号: HAS-50985, Gal-3 货号: HAS-55053)。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 28.0 统计学软件进行数据处理。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组比较行 *t* 检验,偏态分布计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,2 组比较行 *U* 检验,多组正态资料比较则行单因素方差分析,组间两两比较行 LSD 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;多因素 Logistic 回归分析 SA-AKI 患者院内死亡的影响因素,并据其构建多因子联合应用预测模型(Log P 模型);受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Gal-1、Gal-3 水平对 SA-AKI 患者院内死亡的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SA-AKI 组与单纯脓毒症组血清 Gal-1、Gal-3 水平比较 SA-AKI 组血清 Gal-1、Gal-3 水平高于单纯脓毒症组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 SA-AKI 组与单纯脓毒症组血清 Gal-1、Gal-3 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of serum Gal-1 and Gal-3 levels between the SA-AKI group and the simple sepsis group

| 组别 | 例数 | Gal-1 | Gal-3 |
|------------|-----|---------------|--------------|
| 单纯脓毒症组 | 120 | 30.73 ± 7.75 | 4.83 ± 2.41 |
| SA-AKI 组 | 123 | 73.60 ± 11.37 | 12.98 ± 5.42 |
| <i>t</i> 值 | | 34.417 | 15.207 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.2 不同病情严重程度 SA-AKI 患者血清 Gal-1、Gal-3 水平比较 1 期亚组、2 期亚组、3 期亚组血清 Gal-1、Gal-3 水平依次升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同病情严重程度 SA-AKI 患者血清 Gal-1、Gal-3 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.2 Comparison of serum Gal-1 and Gal-3 levels in SA-AKI patients with different severity levels of illness

| 组别 | 例数 | Gal-1 | Gal-3 |
|------------|----|------------------------------|----------------------------|
| 1 期亚组 | 48 | 36.08 ± 9.26 | 7.18 ± 3.56 |
| 2 期亚组 | 43 | 83.62 ± 15.49 ^a | 13.52 ± 6.77 ^a |
| 3 期亚组 | 32 | 116.42 ± 22.49 ^{ab} | 20.97 ± 7.85 ^{ab} |
| <i>F</i> 值 | | 262.989 | 688.207 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 |

注:与 1 期亚组比较,^a $P < 0.05$;与 2 期亚组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 SA-AKI 患者院内死亡的单因素分析 单因素分析结果显示,年龄、AKI 分期、使用血管活性药物、机械通气、APACHE II 评分、血乳酸、Gal-1、Gal-3 为 SA-AKI 患者院内死亡的影响因素($P < 0.05$),2 组性别、合并症、感染部位、肾脏代替治疗、血肌酐、血红蛋白、白蛋白、白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、C 反应蛋白、降钙素原、血尿酸组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.4 SA-AKI 患者院内死亡的多因素 Logistic 回归分析 以表 3 中差异有统计学意义的年龄(≥ 60 岁 = 1, < 60 岁 = 0)、AKI 分期(1 期 = 0, 2 期 = 1, 3 期 = 2)、使用血管活性药物(是 = 1, 否 = 0)、机械通气(是 = 1, 否 = 0)、APACHE II 评分(≥ 16 分 = 1, < 16 分 = 0)、血乳酸(≥ 5 mmol/L = 1, < 5 mmol/L = 0)、Gal-1、Gal-3 作为自变量,将院内是否发生死亡作为因变量(是/否 = 1/0),建立多因素 Logistic 回归模型,结果显示,年龄 ≥ 60 岁、AKI 分期 2~3 期、机械通气和 APACHE II 评分 ≥ 16 分、血乳酸 ≥ 5 mmol/L、Gal-1、Gal-3 水平升高为 SA-AKI 患者院内死亡的独立危险因素($P < 0.05$),见表 4。

2.5 血清 Gal-1、Gal-3 水平对 SA-AKI 患者院内死亡的预测价值 分别以死亡亚组($n = 49$)、存活亚组($n = 74$)为阳性、阴性样本,进行 ROC 曲线分析,探讨血清 Gal-1、Gal-3 水平(分成若干个组段)对 SA-AKI 患者院内死亡的预测价值。分析结果显示,血清 Gal-1、Gal-3 水平单独和联合预测 SA-AKI 患者院内死亡的曲线下面积 AUC(0.95CI)分别为 0.720(0.454~0.960)、0.771(0.558~0.971)、0.830(0.686~0.967),二者联合对 SA-AKI 患者院内死亡的预测价值大于各指标单独预测($Z = 2.652, 2.968, P = 0.008, 0.003$),见表 5、图 1。

表 3 SA-AKI 患者院内死亡的单因素分析

Tab. 3 Univariate analysis of in-hospital mortality in SA-AKI patients

| 因素 | 死亡组 (n = 49) | 存活组 (n = 74) | 统计值 | P 值 | |
|--------------------------|--|------------------------|-------------------------|------------|--------|
| 性别 [例(%)] | 男 | 34(69.39) | 50(67.57) | 0.045 | 0.832 |
| | 女 | 15(30.61) | 24(32.43) | | |
| 年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) | 64.27 \pm 16.28 | 54.05 \pm 15.46 | 3.514 | 0.001 | |
| 合并症 [例(%)] | 高血压 | 20(40.82) | 28(37.84) | 0.110 | 0.740 |
| | 糖尿病 | 16(32.65) | 13(17.57) | 3.723 | 0.054 |
| | 冠心病 | 7(14.29) | 8(10.81) | 0.332 | 0.564 |
| | 慢性阻塞性肺疾病 | 4(8.16) | 7(9.46) | 0.006 | 0.939 |
| | 慢性肝病 | 5(10.20) | 7(9.46) | 0.030 | 0.862 |
| | 脑血管病 | 14(28.57) | 16(21.62) | 0.772 | 0.380 |
| | 感染部位 [例(%)] | 呼吸系统 | 14(28.57) | 25(33.78) | 1.213 |
| AKI 分期 [例(%)] | 血液系统 | 24(48.98) | 27(36.48) | | |
| | 消化系统 | 4(8.16) | 5(6.76) | | |
| | 神经系统 | 3(6.13) | 7(9.46) | | |
| | 泌尿系统 | 2(4.08) | 6(8.11) | | |
| | 其他 | 2(4.08) | 4(5.41) | | |
| | 1 期 | 3(6.12) | 45(60.81) | 43.619 | <0.001 |
| | 2 期 | 21(42.86) | 22(29.73) | | |
| 干预措施 [例(%)] | 3 期 | 25(51.02) | 7(9.46) | | |
| | 肾脏代替治疗 | 7(14.29) | 8(10.81) | 0.332 | 0.564 |
| | 使用血管活性药物 | 24(48.98) | 19(25.68) | 7.041 | 0.008 |
| APACHE II 评分(分) * | 机械通气 | 31(63.27) | 27(36.49) | 8.483 | 0.004 |
| | 19.00(17.00, 23.00) | 14.00(11.00, 16.00) | 4.563 | <0.001 | |
| 实验室指标 | 血肌酐($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$) | 85.19 \pm 25.98 | 82.10 \pm 19.66 | 0.709 | 0.480 |
| | 血乳酸(mmol/L) * | 6.08(2.75, 8.11) | 3.60(2.19, 4.65) | 4.081 | <0.001 |
| | 血红蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L) | 102.39 \pm 31.88 | 105.18 \pm 25.95 | 0.532 | 0.595 |
| | 白蛋白(g/L) * | 29.22(23.84, 32.38) | 30.32(21.93, 36.03) | 0.666 | 0.505 |
| | 白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$) * | 11.40(8.22, 16.96) | 12.58(7.70, 18.63) | 0.382 | 0.702 |
| | 中性粒细胞计数($\times 10^9/\text{L}$) * | 13.35(9.46, 20.25) | 13.54(7.74, 17.77) | 0.894 | 0.371 |
| | 血小板计数($\times 10^9/\text{L}$) * | 154.57(74.44, 242.41) | 155.83(102.52, 253.80) | 1.126 | 0.260 |
| | C 反应蛋白(mg/L) * | 100.63(65.50, 137.80) | 94.31(77.07, 115.04) | 0.873 | 0.383 |
| | 降钙素原($\mu\text{g/L}$) * | 12.41(7.25, 19.79) | 7.70(4.04, 17.39) | 1.919 | 0.055 |
| | 血尿酸($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$) | 421.11 \pm 195.13 | 365.66 \pm 194.33 | 1.547 | 0.125 |
| | Gal-1($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$) | 97.47 \pm 25.26 | 57.80 \pm 11.74 | 10.282 | <0.001 |
| | Gal-3($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$) | 17.12 \pm 6.63 | 10.24 \pm 4.57 | 6.335 | <0.001 |

注: * 为 $M(Q_1, Q_3)$ 。

表 4 SA-AKI 患者院内死亡的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate logistic regression analysis of in-hospital mortality in SA-AKI patients

| 指标/因素 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | OR(95% CI) |
|----------------|-----------|-------|--------|-------|-----------------------|
| 常数 | -0.136 | 0.062 | 4.883 | 0.027 | - |
| 年龄 ≥ 60 岁 | 0.521 | 0.197 | 7.010 | 0.008 | 1.683(1.145 ~ 2.476) |
| AKI 分期 参照 1 期 | | | | | |
| 2 期 | 0.997 | 0.457 | 4.767 | 0.029 | 2.710(1.107 ~ 6.633) |
| 3 期 | 1.300 | 0.492 | 6.972 | 0.008 | 3.670(1.398 ~ 9.631) |
| 机械通气 | 0.437 | 0.188 | 5.377 | 0.020 | 1.548(1.070 ~ 2.240) |
| APACHE II 评分 | 0.427 | 0.159 | 7.224 | 0.007 | 1.532(1.123 ~ 2.093) |
| 血乳酸 | 0.363 | 0.164 | 4.872 | 0.027 | 1.438(1.042 ~ 1.984) |
| Gal-1 | 0.039 | 0.012 | 10.568 | 0.001 | 1.040(1.016 ~ 1.065) |
| Gal-3 | 0.176 | 0.055 | 10.387 | 0.001 | 1.192(1.071 ~ 1.327) |

3 讨论

脓毒症是一种危及生命的器官功能损害的症候

群,肾脏是脓毒症病理变化中最易受到损害的靶器官之一,超过 60% 的脓毒症患者可并发 AKI,以短时间内肾功能急剧下降为主要临床特征,SA-AKI 不仅严重损伤患者肾功能,还会引发多器官功能障碍综合征,死亡风险较单纯脓毒症患者增加 16 倍^[12]。SA-AKI 的发病机制复杂,目前研究认为与肾细胞凋亡、凝血级联激活、免疫炎症反应、微循环障碍等有关^[13-15]。尚无针对其有效的治疗策略,尽管近年来体外血液净化取得一定进展,但 SA-AKI 仍然是脓毒症患者死亡的重要原因之一^[16-17]。因此及时评估 SA-AKI 患者病情严重程度和院内死亡风险,对指导患者个体化治疗和促进预后改善具有重要意义。

炎症反应是 SA-AKI 发生发展的重要机制,脓毒

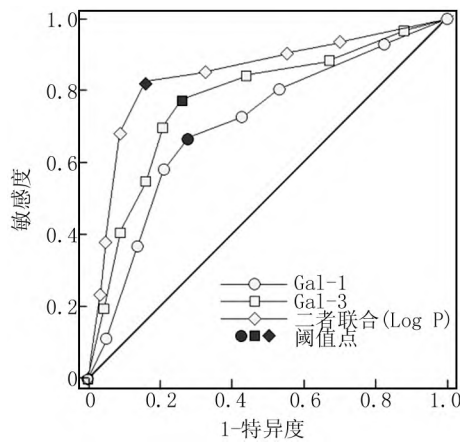


图 1 血清 Gal-1、Gal-3 水平预测 SA-AKI 患者院内死亡的 ROC 曲线(组段法曲线)

Fig. 1 ROC curve (group method curve) for predicting in-hospital mortality in SA-AKI patients based on serum Gal-1 and Gal-3 levels

表 5 血清 Gal-1、Gal-3 水平对 SA-AKI 患者院内死亡的预测价值

Tab. 5 Predictive value of serum Gal-1 and Gal-3 levels for in-hospital mortality in SA-AKI patients

| 指标 | 截断值 | AUC(0.95CI) | 敏感度 | 特异性 | 约登指数 |
|-------|-----------|----------------------|-------|-------|-------|
| Gal-1 | > 75 μg/L | 0.720(0.454 ~ 0.960) | 0.673 | 0.716 | 0.389 |
| Gal-3 | > 13 μg/L | 0.771(0.558 ~ 0.971) | 0.776 | 0.743 | 0.519 |
| 二者联合 | | 0.830(0.686 ~ 0.967) | 0.816 | 0.838 | 0.654 |

症过程中肾小管上皮细胞表面的模式识别受体和免疫细胞能释放损伤相关分子模式、病原相关分子模式引发细胞内分子级联反应,进而促进炎性细胞大量合成和释放形成级联炎性反应,通过诱导肾细胞凋亡、肾脏灌注不足等导致 SA-AKI 发生,而随着炎性反应加重和 AKI 引起的容量负荷增加、电解质失衡、贫血等,还可诱导肺脏、心脏、肝脏等器官损害,导致多器官功能障碍综合征,增加院内死亡风险^[18-20]。Gal 是一类 β-半乳糖苷结合凝集素, Gal-1 是 Gal 家族首个发现的成员,主要由巨噬细胞、激活的 T 细胞、B 细胞和调节性 T 细胞合成和分泌,在肌肉、神经元、胸腺、肾脏和胎盘中含量丰富^[21]。其主要功能是抑制促炎细胞因子合成、促进 T 细胞凋亡、促进调节性 T 细胞扩增、诱导抗原呈递细胞失活等,以起到控制免疫细胞稳态和缓解急慢性炎性反应的作用^[22-23]。相关研究报道, Gal-1 在类风湿性关节炎、糖尿病、系统性硬化症、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病中升高,但外源性 Gal-1 能抑制其炎性反应,缺乏 Gal-1 会抑制炎性反应消退^[24]。另有实验指出, Gal-1 在肾缺血再灌注损伤的肾组织中

过表达,外源性给予 Gal-1 能抑制白介素-1β、肿瘤坏死因子-α 和单核细胞趋化蛋白 1 等促炎细胞因子表达,进而改善肾脏损伤^[25]。上述研究说明 Gal-1 具有重要的抗炎作用,其在病理过程中过表达可能是一种代偿反应。同时有多项研究报道,血清 Gal-1 水平在细菌、病毒等感染中升高^[26-27]。因此推测 Gal-1 可能在 SA-AKI 过程中发挥作用。Gal-3 是 Gal 家族中嵌合型唯一成员,主要由炎症反应细胞、骨细胞、内皮细胞、上皮细胞合成和分泌,在肝脏、肾脏、心脏等多种组织器官中均有表达,能活化巨噬细胞并以剂量依赖性方式促进炎性因子分泌,促进炎性反应发生发展^[28]。多项研究报道, Gal-3 能激活 Toll 样受体 4/核因子-κB、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B、NOD 样受体家族 3 炎性小体等炎性反应信号通路参与自身免疫性葡萄膜炎、动脉粥样硬化、溃疡性结肠炎等炎性反应疾病过程^[29-31]。同时研究指出, Gal-3 在肾缺血/再灌注诱导的 AKI 大鼠血清和尿液中升高,抑制 Gal-3 表达能改善 AKI 大鼠的肾损伤^[32]。尽管有学者报道血清 Gal-3 水平升高与脓毒症患者病情严重程度和预后有关^[8],但关于 Gal-3 与 SA-AKI 患者病情严重程度和院内死亡的关系尚未见报道。

本研究结果显示, SA-AKI 患者血清 Gal-1、Gal-3 水平升高,并随着 AKI 分期增加而升高,是 SA-AKI 患者院内死亡的独立危险因素,说明血清 Gal-1、Gal-3 水平升高参与 SA-AKI 发生发展,并会增加患者院内死亡风险。其机制可能是脓毒症所致的 AKI 激活了机体代偿反应,通过抑制促炎细胞因子合成、促进 T 细胞凋亡等途径抑制炎性反应进展,因此血清 Gal-1 水平越高间接反映炎性反应程度越强^[33];血清 Gal-3 水平升高能激活 Toll 样受体 4/核因子-κB、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B、NOD 样受体家族 3 炎性小体等信号通路共同激活炎性反应^[34]。Gal-1、Gal-3 水平升高介导的炎性反应通过直接损伤肾细胞诱导其凋亡、诱导肾血管内皮损伤降低肾脏灌注等导致病情加重,而随着血清 Gal-1、Gal-3 水平升高,会进一步增强炎性反应导致全身失控性炎性反应引起多脏器功能衰竭,增加院内死亡风险。本研究结果还发现,年龄增加、AKI 分期 2~3 期、机械通气、APACHE II 评分和血乳酸升高也会增加 SA-AKI 患者院内死亡风险,分析原因可能是年龄越大的患者其合并的基础疾病越多,身体状况更差,因此院内死亡风险更高; AKI 分期 2~3 期说明 SA-AKI 患者病情更严重,肾脏严重损伤能通过增加容量负荷、电解质失衡、贫血等加剧其他脏器损害,增加院内死亡风险;机械通气则反映患者不能自主维

持足够的氧合和通气,使得组织灌注降低而增加死亡风险;APACHE II 评分越高说明患者病情越危重,死亡风险更高;血乳酸是组织低灌注的标志,其水平越高说明患者器官组织灌注越低,器官功能损伤更严重,因此院内死亡风险更高^[35-37]。基于 Gal-1、Gal-3 对 SA-AKI 患者院内死亡的影响,本研究绘制 ROC 曲线发现,血清 Gal-1、Gal-3 水平为 75.00 μg/L、13.00 μg/L 时,预测 SA-AKI 患者院内死亡的 AUC 为 0.720、0.771,而血清 Gal-1、Gal-3 水平联合预测 SA-AKI 患者院内死亡的 AUC 为 0.830,明显大于 Gal-1、Gal-3 单独预测。这说明血清 Gal-1、Gal-3 水平有助于 SA-AKI 患者院内死亡预测,二者联合能提升其预测价值。但本研究结果还需多中心研究进一步验证,同时关于 Gal-1、Gal-3 参与 SA-AKI 的机制,还有待进一步实验发现。

综上所述,SA-AKI 患者血清 Gal-1、Gal-3 水平升高,与病情严重程度和院内死亡有关,联合检测血清 Gal-1、Gal-3 水平对 SA-AKI 患者院内死亡的预测价值较高,有望成为辅助预测 SA-AKI 患者院内死亡的指标。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

冯亚: 设计研究方案,实施研究过程,论文撰写与修改;高春明: 提出研究思路,分析试验数据,论文审核;张耀军、陈自谦、祁夏夏: 实施研究过程,资料搜集整理;张梅荣、房云岗: 数据收集,统计学分析

参考文献

[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. DOI: 10.3969/j.issn.1002-4949.2020.07.001.
Emergency Medicine Branch of China Association for International Exchange and Promotion of Health Care, Emergency Medicine Branch of Chinese Medical Association, Emergency Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association, et al. Expert consensus on early prevention and blocking of sepsis in emergency department[J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2020, 40(7): 577-588. DOI: 10.3969/j.issn.1002-4949.2020.07.001.

[2] Liu YC, Yao Y, Yu MM, et al. Frequency and mortality of sepsis and septic shock in China: A systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2022, 22(1): 564. DOI: 10.1186/s12879-022-07543-8.

[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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.10.012.
Gao YR, Li Q, Zeng RF, et al. Clinical characteristics of sepsis-associated acute kidney injury: A retrospective analysis of 197 cases[J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2022, 31(10): 1368-1372. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.10.012.

[4] 郭俊,郭凤梅. 脓毒症相关急性肾损伤生物标志物及分子机制的研究进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32(2): 269-274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.02.027.
Guo J, Guo FM. Research progress on biomarkers and molecular mechanisms of sepsis-related acute kidney injury[J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2023, 32(2): 269-274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.02.027.

[5] Huang Y, Wang HC, Zhao J, et al. Immunosuppressive roles of galectin-1 in the tumor microenvironment[J]. Biomolecules, 2021, 11(10): 1398. DOI: 10.3390/biom11101398.

[6] Burmeister DM, Heard TC, Chao T, et al. A prospective observational study comparing clinical sepsis criteria to protein biomarkers reveals a role for vascular dysfunction in burn sepsis[J]. Crit Care Explor, 2022, 4(1): e0610. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000610.

[7] 王彦玲,王燕庆,刘东霞,等. 半乳糖凝集素 3 在心血管疾病中的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(11): 1221-1223. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2021.11.027.

[8] 曾永红. 血清 Gal-3 水平与脓毒症患者病情危重程度及预后关系的研究[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(5): 384-388. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2020.05.010.
Zeng YH. Relationship between serum Gal-3 level and disease severity and prognosis in pyemia patients[J]. Journal of Clinical Emergency, 2020, 21(5): 384-388. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2020.05.010.

[9] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-c184. DOI: 10.1159/000339789.

[10] 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. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

[11] LeGall JR, Loirat P, Alperovitch A. APACHE II—a severity of disease classification system[J]. Crit Care Med, 1986, 14(8): 754-755. DOI: 10.1097/00003246-198608000-00027.

[12] 李一鸣,祝媛,张婧,等. 脓毒症与急性肾损伤[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(17): 1210-1213. DOI: 10.3760/cma.j.cn12137-20201201-03232.

[13] 汤文,许慧,黄成姣,等. 连续血液净化对脓毒症患儿血清肌钙蛋白、纤维蛋白原及炎症因子表达的影响[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(9): 961-965. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.014.
Tang W, Xu H, Huang CJ, et al. Effects of continuous blood purification on the expressions of serum troponin, fibrinogen and inflammatory factors in children with sepsis[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21(9): 961-965. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.014.

[14] 康凌垚,李小悦,张倩. 脓毒症相关急性肾损伤发病机制和新型生物标志物研究进展[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(6): 705-708. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.06.002.
Kang LK, Li XY, Zhang Q. Advances in pathogenesis and novel biomarkers of sepsis associated acute kidney injury[J]. The Journal of Practical Medicine, 2021, 37(6): 705-708. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.06.002.

[15] 高薇薇,王泉,关鹏. cGAS-STING 信号通路在脓毒症肠屏障功能障碍相关性的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2023, 16(1): 102-

106. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2023.01.22.
- Gao WW, Wang X, Guan P. Research progress on the correlation between cGAS-STING signaling pathway and intestinal barrier dysfunction in sepsis [J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2023, 16(1): 102-106. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2023.01.22.
- [16] 关明镜, 张凌. 脓毒症相关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. DOI: 10.3760/cma.j.cn12137-20220921-01988.
- [17] 胡元慧, 汤冬玲, 张平安. 血清球蛋白和白细胞计数及高敏 C 反应蛋白检测对小儿脓毒症的诊断价值 [J]. 中国医药, 2022, 17(12): 1854-1857. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.12.021.
- Hu YH, Tang DL, Zhang PA. Diagnostic value of serum globulin, white blood cell count and high-sensitivity C-reactive protein in children with sepsis [J]. China Medicine, 2022, 17(12): 1854-1857. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.12.021.
- [18] 韩林, 蒋玲玉, 黄璐, 等. 高通量测序对脓毒症病原学诊断及病原菌耐药性预测的应用价值 [J]. 中国临床新医学, 2020, 13(6): 642-646. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2020.06.27.
- Han L, Jiang LY, Hang L, et al. Application value of high-throughput sequencing in pathogenic diagnosis and drug-resistance prediction of pathogenic bacteria in sepsis [J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2020, 13(6): 642-646. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2020.06.27.
- [19] Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: Consensus report of the 28th acute disease quality initiative workgroup [J]. Nat Rev Nephrol, 2023, 19(6): 401-417. DOI: 10.1038/s41581-023-00683-3.
- [20] 李吉明, 艾克柏尔·阿布都热合曼, 殷富康, 等. 基于决策曲线分析血清 Ang-2、IL-35 与重症脓毒症患者合并急性肾损伤的相关性 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21(4): 404-409. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.014.
- Li JM, Aikebaier A, Yin FK, et al. Correlation analysis of serum Ang-2, IL-35 and acute kidney injury in severe sepsis patients based on decision curve [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21(4): 404-409. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.014.
- [21] Hirbe AC, Gutmann DH. Understanding a complicated Gal-1 [J]. Neuro Oncol, 2019, 21(11): 1341-1343. DOI: 10.1093/neuonc/noz165.
- [22] Seropian IM, González GE, Maller SM, et al. Galectin-1 as an emerging mediator of cardiovascular inflammation: Mechanisms and therapeutic opportunities [J]. Mediators Inflamm, 2018, 27(2018): 8696543. DOI: 10.1155/2018/8696543.
- [23] 胡元慧, 李欢, 汤冬玲, 等. 成纤维细胞生长因子 21 和降钙素原及高密度脂蛋白胆固醇联合检测对脓毒症的诊断价值 [J]. 中国医药, 2022, 17(2): 258-261. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.02.023.
- Hu YH, Li H, Tang DL, et al. The diagnostic value of combined detection of fibroblast growth factor-21, procalcitonin and high-density lipoprotein cholesterol in sepsis [J]. China Medicine, 2022, 17(2): 258-261. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.02.023.
- [24] He YS, Hu YQ, Xiang K, et al. Therapeutic potential of galectin-1 and galectin-3 in autoimmune diseases [J]. Curr Pharm Des, 2022, 28(1): 36-45. DOI: 10.2174/1381612827666210927164935.
- [25] Carlos CP, Silva AA, Gil CD, et al. Pharmacological treatment with galectin-1 protects against renal ischaemia-reperfusion injury [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 9568. DOI: 10.1038/s41598-018-27907-y.
- [26] Ayona D, Zarza SM, Landemarre L, et al. Human galectin-1 and galectin-3 promote Tropheryma whipplei infection [J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-15. DOI: 10.1080/19490976.2021.1884515.
- [27] Kazancioglu S, Yilmaz FM, Bastug A, et al. Assessment of galectin-1, galectin-3, and prostaglandin E2 levels in patients with COVID-19 [J]. Jpn J Infect Dis, 2021, 74(6): 530-536. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2021.020.
- [28] 刘仲尼, 杨力明. 半乳糖凝集素-3 与巨噬细胞炎性反应的关系 [J]. 上海大学学报: 自然科学版, 2017, 23(3): 395-401. DOI: 10.12066/j.issn.1007-2861.1886.
- [29] Liu Y, Zhao C, Meng J, et al. Galectin-3 regulates microglial activation and promotes inflammation through TL4/MyD88/NF-κB in experimental autoimmune uveitis [J]. Clin Immunol, 2022, 5(236): 108939. DOI: 10.1016/j.clim.2022.108939.
- [30] Wang Z, Gao Z, Zheng Y, et al. Melatonin inhibits atherosclerosis progression via galectin-3 downregulation to enhance autophagy and inhibit inflammation [J]. J Pineal Res, 2023, 74(3): e12855. DOI: 10.1111/jpi.12855.
- [31] Pan X, Wang H, Zheng Z, et al. Pectic polysaccharide from Smilax China L. ameliorated ulcerative colitis by inhibiting the galectin-3/NLRP3 inflammasome pathway [J]. Carbohydr Polym, 2022, 2(277): 118864. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.118864.
- [32] Sun H, Peng J, Cai S, et al. A translational study of Galectin-3 as an early biomarker and potential therapeutic target for ischemic-reperfusion induced acute kidney injury [J]. J Crit Care, 2021, 36(65): 192-199. DOI: 10.1016/j.jccr.2021.06.013.
- [33] Chou RH, Tsai CT, Lu YW, et al. Elevated serum galectin-1 concentrations are associated with increased risks of mortality and acute kidney injury in critically ill patients [J]. PLoS One, 2021, 16(9): e0257558. DOI: 10.1371/journal.pone.0257558.
- [34] 丁婧, 陈晖. 半乳糖凝集素-3 在相关疾病中的研究进展 [J]. 循证医学, 2019, 19(2): 112-118. DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2019.02.013.
- Ding J, Chen H. Research progress of Galectin-3 in related diseases [J]. The Journal of Evidence-Based Medicine, 2019, 19(2): 112-118. DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2019.02.013.
- [35] 吴玉琴, 刘凤琪, 杨卿. 脓毒症急性肾损伤患者预后不良的影响因素 [J]. 中国现代医生, 2021, 59(22): 94-97.
- Wu YQ, Liu FQ, Yang Q. Impacting factors of poor prognosis in septic patients with acute kidney injury [J]. China Modern Doctor, 2021, 59(22): 94-97.
- [36] 李波, 邵素花, 万娅莉, 等. 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 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(16): 3107-3111, 3152. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.16.022.
- [37] 龚春蕾, 蒋远霞, 唐艳, 等. 血乳酸升高是脓毒症相关性急性肾损伤发生及死亡的独立危险因素 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(7): 714-720. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210823-01238.

(收稿日期: 2023-06-30)