

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.007

脓毒症专题

# 血清 CITED2、BMAL1、NSUN3 水平与脓毒症并发急性肾损伤患者病情的相关性及对预后的影响

陈曼宁 李璐 刘睿 黎璞 彭细娟 高雅



基金项目: 陕西省重点研发计划( 2023-YBSF-635)

作者单位: 710038 西安 空军军医大学唐都医院重症医学科

通信作者: 高雅 E-mail: gaoya121121GY@163.com

**【摘要】** 目的 分析血清富含 ED 尾的 CBP/p300 相互作用反式激活因子 2( CITED2)、脑-肌肉芳烃受体核转录因子样蛋白-1( BMAL1)、NOP2/Sun RNA 甲基转移酶 3( NSUN3) 水平与脓毒症并发急性肾损伤( AKI) 患者病情的相关性及对预后不良的影响。方法 选取 2023 年 2 月—2025 年 3 月空军军医大学唐都医院重症医学科收治的脓毒症并发 AKI 患者 123 例作为脓毒症 AKI 组,脓毒症并发 AKI 患者根据 AKI 分期标准分为 I 期 45 例、II 期 40 例、III 期 38 例,根据治疗 28 d 的生存情况分为生存亚组 81 例与死亡亚组 42 例,另选取同期医院收治的单纯脓毒症患者 115 例作为脓毒症组、健康志愿者 123 例作为健康对照组。采用 ELISA 法检测血清 CITED2 水平,RT-PCR 法检测血清 BMAL1、NSUN3 mRNA 表达; Pearson 相关性分析变量间关系; 多因素 Cox 分析影响脓毒症并发 AKI 患者预后不良的因素; 受试者工作特征( ROC) 曲线分析脓毒症并发 AKI 患者预后不良的预测价值。结果 健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组血清 CITED2、NSUN3 mRNA 水平依次升高,血清 BMAL1 mRNA 水平依次降低(  $F/P = 544.535 / <0.001$ 、 $728.950 / <0.001$ 、 $478.098 / <0.001$ ); I 期、II 期、III 期脓毒症 AKI 患者血清 CITED2、NSUN3 mRNA 水平依次升高,血清 BMAL1 mRNA 水平依次降低(  $F/P = 33.532 / <0.001$ 、 $22.012 / <0.001$ 、 $72.544 / <0.001$ ); 死亡亚组血清 CITED2、NSUN3 mRNA 高于生存亚组,血清 BMAL1 mRNA 水平低于生存亚组(  $t/P = 7.514 / <0.001$ 、 $7.639 / <0.001$ 、 $8.095 / <0.001$ ); 脓毒症 AKI 患者血清 CITED2、NSUN3 mRNA 分别与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关( CITED2:  $r/P = 0.512 / <0.001$ 、 $0.508 / <0.001$ ; NSUN3 mRNA:  $0.506 / <0.001$ 、 $0.513 / <0.001$ ); 血清 BMAL1 mRNA 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈负相关(  $r/P = -0.527 / <0.001$ 、 $-0.519 / <0.001$ ); APACHE II 评分高、SOFA 评分高、CITED2 高、NSUN3 mRNA 高是脓毒症 AKI 患者预后不良的独立危险因素[ $HR(95\%CI) = 2.078(1.353 \sim 3.192)$ 、 $2.343(1.458 \sim 3.765)$ 、 $2.436(1.763 \sim 3.366)$ 、 $2.651(1.777 \sim 3.954)$ ], BMAL1 mRNA 高是独立保护因素[ $HR(95\%CI) = 0.314(0.172 \sim 0.572)$ ]; 血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 单独及三者联合预测脓毒症 AKI 患者预后不良的曲线下面积( AUC) 分别为 0.794、0.814、0.810、0.916,三者联合优于各自单独预测价值(  $Z/P = 2.780 / 0.005$ 、 $2.084 / 0.037$ 、 $2.435 / 0.015$ )。结论 脓毒症并发 AKI 患者血清 CITED2、NSUN3 mRNA 水平升高, BMAL1 mRNA 水平下降,三者与病情程度、预后不良有关,可作为潜在的脓毒症并发 AKI 患者 28 d 内死亡的生物指标。

**【关键词】** 脓毒症; 急性肾损伤; 富含 ED 尾的 CBP/p300 相互作用反式激活因子 2; 脑-肌肉芳烃受体核转录因子样蛋白-1; NOP2/Sun RNA 甲基转移酶 3; 病情程度; 预后

**【中图分类号】** R631 **【文献标识码】** A

**The relationship between serum CITED2, BMAL1, and NSUN3 levels and the condition of patients with sepsis complicated with acute kidney injury and their impact on prognosis** Chen Manning, Li Lu, Liu Rui, Li Pu, Peng Xijuan, Gao Ya. Department of Critical Care Medicine, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Shaanxi, Xi'an 710038, China  
Funding program: Shaanxi Provincial Key Research and Development Programme ( 2023-YBSF-635)

Corresponding author: Gao Ya, E-mail: gaoya121121GY@163.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the relationship between serum levels of CBP/p300 interacting transactivator 2 (CITED2), brain and muscle Arnt-like 1 (BMAL1), and NOP2/Sun RNA methyltransferase 3 (NSUN3) and the condition of patients with sepsis complicated by acute kidney injury (AKI), and their impact on prognosis. **Methods** A total of 123 patients with sepsis complicated by AKI admitted to the Department of Critical Care Medicine at Tangdu Hospital, Air Force Medical University, between February 2023 and March 2025 were selected as the sepsis-AKI group. According to AKI staging

criteria, cases were classified into stage I (45 cases), stage II (40 cases), and stage III (38 cases). Patients were divided into a survival subgroup (81 cases) and a mortality subgroup (42 cases) based on 28-day survival status. Additionally, 115 patients with uncomplicated sepsis admitted during the same period were selected as the sepsis group, and 123 healthy volunteers constituted the healthy control group. ELISA was used to detect serum CITED2 levels. Quantitative real-time PCR (qRT-PCR) was used to detect the relative expression levels of serum BMAL1 mRNA and NSUN3 mRNA. Pearson correlation analysis was used to examine relationships between variables. Multivariate Cox proportional hazards analysis was performed to identify factors associated with poor prognosis. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the predictive value of these biomarkers for poor prognosis in patients with sepsis complicated by AKI. **Results** Serum CITED2 and NSUN3 mRNA levels progressively increased across the healthy control, sepsis, and sepsis-AKI groups, while serum BMAL1 mRNA levels progressively decreased ( $F = 544.535, 728.950, 478.098$ ; all  $P < 0.001$ ). Serum CITED2 and NSUN3 mRNA levels progressively increased across stages I, II, and III, while serum BMAL1 mRNA levels progressively decreased ( $F = 33.532, 22.012, 72.544$ ; all  $P < 0.001$ ). The mortality subgroup exhibited significantly higher serum CITED2 and NSUN3 mRNA levels, higher APACHE II scores, higher SOFA scores, and higher serum creatinine levels compared to the survival subgroup, while serum BMAL1 mRNA levels were significantly lower ( $t/\chi^2 = 7.514, 7.639, 7.732, 9.627, 6.264$ , all  $P < 0.001$ ). Serum CITED2 was positively correlated with APACHE II and SOFA scores ( $r = 0.512, 0.508$ , both  $P < 0.001$ ); serum NSUN3 mRNA was positively correlated with APACHE II and SOFA scores ( $r = 0.506, 0.513$ , both  $P < 0.001$ ); and serum BMAL1 mRNA was negatively correlated with APACHE II and SOFA scores ( $r = -0.527, -0.519$ , both  $P < 0.001$ ). Elevated CITED2, NSUN3 mRNA, APACHE II score, and SOFA score were independent risk factors for poor prognosis [ $HR (95\%CI) = 2.078 (1.353-3.192), 2.343 (1.458-3.765), 2.436 (1.763-3.366), 2.651 (1.777-3.954)$ ], while elevated BMAL1 mRNA was an independent protective factor [ $HR (95\%CI) = 0.314 (0.172-0.572)$ ]. The AUC values for predicting poor prognosis in sepsis-associated AKI patients using serum CITED2, BMAL1 mRNA, NSUN3 mRNA individually and in combination were 0.794, 0.814, 0.810, and 0.916, respectively. The combined assessment demonstrated superior predictive value compared to individual markers ( $\chi^2 = 2.780, 2.084, 2.435$ ;  $P = 0.005, 0.037, 0.015$ ). **Conclusion** Patients with sepsis-associated AKI exhibit elevated serum levels of CITED2 and NSUN3 alongside decreased BMAL1 levels. These three markers correlate with disease severity and poor prognosis, potentially serving as biomarkers for predicting 28-day mortality in patients with sepsis-associated AKI.

**【Key words】** Sepsis; Acute kidney injury; CBP/p300 interacting transactivator 2; Brain and muscle Arnt-like 1; NOP2/Sun RNA methyltransferase 3; Severity; Prognosis

脓毒症是一种危及生命的器官功能障碍,在脓毒症患者中,肾脏是最常受累的器官之一<sup>[1]</sup>。脓毒症并发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发病率较高,且当AKI进展为重症时,可进一步恶化为肾功能衰竭,从而增加患者的死亡风险<sup>[2]</sup>。因此,寻找能够评估脓毒症患者病情严重程度和预测预后不良的生物指标至关重要。富含ED尾的CBP/p300相互作用反式激活因子2(CBP/p300 interacting transactivator with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain 2, CITED2)是一种参与调控炎症反应和能量代谢的结合蛋白。其过表达可通过介导肾小管上皮细胞的代谢重编程,加剧代谢功能障碍和炎症反应,从而促进脓毒症相关AKI的发生与发展<sup>[3]</sup>。脑-肌肉芳烃受体核转录因子样蛋白-1(brain and muscle arnt-like 1, BMAL1)是一种关键转录因子,参与调控昼夜节律及多种生理过程。有研究指出, BMAL1在脓毒症诱导的AKI中表达降低,并对脓毒症诱导的AKI发挥保护作用<sup>[4]</sup>。NOP2/Sun RNA甲基转移酶3(NOP2/Sun RNA methyltransferase 3,

NSUN3)是一种具有RNA结合和甲基转移酶活性的蛋白质,参与细胞黏附、细胞基质重塑及免疫调控过程。NSUN3的激活可促进脓毒症相关AKI的进展<sup>[5-6]</sup>。基于上述背景,本研究主要分析脓毒症并发AKI患者血清中CITED2、BMAL1及NSUN3的水平变化,并探讨其与患者病情及预后的关系,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2023年2月—2025年3月空军军医大学唐都医院重症医学科收治的脓毒症并发AKI患者123例作为脓毒症AKI组,另选取同期医院收治的单纯脓毒症患者115例作为脓毒症组、健康志愿者123例作为健康对照组。3组临床资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表1。本研究已获得医院伦理委员会批准(K202302-19),受试者和/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脓毒症组符合脓毒症诊断标准<sup>[7]</sup>,脓毒症AKI组符合脓毒症<sup>[7]</sup>及AKI诊断标准<sup>[8]</sup>;②住院时间>48 h;③发病至入院时

表 1 健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data among the healthy control group , the sepsis group , and the sepsis AKI group

项 目		健康对照组( n=123)	脓毒症组( n=115)	脓毒症 AKI 组( n=123)	F/t/χ <sup>2</sup> 值	P 值
性别[例( % )]	男	60( 48.78)	58( 50.43)	65( 52.85)	0.411	0.814
	女	63( 51.22)	57( 49.57)	58( 47.15)		
年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)		62.24±8.03	62.85±8.19	63.07±8.52	0.333	0.717
BMI( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )		21.87±2.34	21.96±2.42	22.46±2.55	2.077	0.127
病程( $\bar{x}\pm s$ , d)		-	7.05±1.18	7.11±1.26	0.379	0.705
诱因[例( % )]	肺炎	-	12( 10.43)	17( 13.82)	1.967	0.742
	消化系统感染	-	32( 27.83)	31( 25.20)		
	腹膜炎	-	21( 18.26)	26( 21.14)		
	多发伤	-	28( 24.35)	23( 18.70)		
	其他	-	22( 19.13)	26( 21.14)		
合并症[例( % )]	高血压	-	39( 33.91)	49( 39.84)	0.895	0.344
	糖尿病	-	28( 24.35)	37( 30.08)	0.984	0.321
	冠心病	-	14( 12.17)	18( 14.63)	0.309	0.578
吸烟史[例( % )]		36( 29.27)	37( 32.17)	39( 31.71)	0.275	0.872
饮酒史[例( % )]		23( 17.89)	20( 17.39)	22( 18.70)	0.071	0.965
家庭遗传史[例( % )]		-	2( 1.74)	4( 3.25)	0.109	0.741

间<24 h; ④临床资料完整。( 2) 排除标准: ①其他原因致 AKI 者; ②具有长期服用免疫抑制剂史; ③存在其他恶性肿瘤者; ④具有肾移植或慢性肾病患者; ⑤入院后 72 h 内死亡者; ⑥伴有精神疾病者; ⑦不配合或拒绝随访者; ⑧存在血液系统疾病、自身免疫性疾病者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 CITED2 水平检测: 采集所有受试者( 健康对照组体检当日, 脓毒症及脓毒症 AKI 患者入组次日) 空腹静脉血 8 ml, 离心( 3 000 r/min, 10 min, 离心半径 8 cm) 留取血清, 于 -80℃ 状态下保存。采用 ELISA 法检测血清 CITED2( 天津睿创生物科技有限公司试剂盒, 货号 RC-P934900) 水平, 严格按照说明书流程操作, 最后于酶标仪[美谷分子仪器( 上海) 有限公司, 型号 SpectraMax Mini]450 nm 处测定吸光度, 计算 CITED2 水平。

1.3.2 血清 BMAL1、NSUN3 mRNA 相对表达水平检测: 取上述血清, 采用 qRT-PCR 检测血清 BMAL1、NSUN3 mRNA 相对表达水平。使用 TRIzol 试剂( 上海鹿森生物工程有限公司, 货号 15596018) 提取血清总 RNA, 逆转录试剂盒( 北京全式金生物技术股份有限公司, 货号 AT301-02) 合成单链 cDNA。使用 qRT-PCR 反应仪( 北京卡尤迪生物科技股份有限公司, 型号 Mini8 Plus) 对含 BMAL1、NSUN3 mRNA( 西安热默尔生物科技有限公司, 货号 K0252) 引物的 PCR 反应混合物进行扩增。扩增体系和反应条件见说明书, 引物序列见表 2。以 GAPDH 为内参, 使用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算相对表达量。

表 2 BMAL1、NSUN3 引物序列

Tab.2 BMAL1 and NSUN3 primer sequences

基因	上游引物	下游引物
BMAL1	5'-TGACCCCTCATGGAAG-GTTAGAA-3'	5'-GGACATTGCATTGCA-TGTGTG-3'
NSUN3	5'-GCCTGAAATGTTTGA-CAAGGTGT-3'	5'-GAAAGCGTGCATGTA-GAGAGT-3'
GAPDH	5'-AGGTCGGTGTGAACG-GATTTC-3'	5'-TGTAGACCATGTAGT-TGAGGTC-3'

1.3.3 病情程度和预后评估: 参照 AKI 分期指南标准<sup>[8]</sup> 将脓毒症 AKI 患者分为 I 期( 45 例)、II 期( 40 例)、III 期( 38 例); 依据患者 28 d 内的生存情况, 分为生存亚组( 81 例)、死亡亚组( 42 例)。APACHE II 评分由 3 部分组成( 急性生理学评分、年龄评分、慢性健康状况评分), 总分范围 0~71 分, 评分越高, 提示患者病情越重<sup>[9]</sup>; SOFA 评分涵盖 6 个器官系统( 呼吸、凝血、肝脏、循环、神经、肾脏系统等), 总分范围 0~24 分, 评分越高, 代表患者病情越重<sup>[10]</sup>。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 27.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比( % ) 表示, 组间比较采用 χ<sup>2</sup> 检验; 符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用 F 检验; Pearson 相关系数分析血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性; 多因素 Cox 回归分析影响脓毒症 AKI 患者预后的因素; 受试者工作特征( ROC) 曲线分析血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平预测脓毒症 AKI 患者预后不良的价值。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平比较 健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组血清 CITED2、NSUN3 mRNA 水平依次升高,血清 BMAL1 mRNA 水平依次降低 ( $P<0.01$ ),见表 3。

表 3 健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.3 Comparison of serum CITED2, BMAL1 mRNA and NSUN3 mRNA levels among the healthy control group, the sepsis group and the sepsis AKI group

组别	例数	CITED2( $\mu\text{g/L}$ )	BMAL1 mRNA	NSUN3 mRNA
健康对照组	123	0.69±0.11	1.05±0.16	1.02±0.14
脓毒症组	115	1.12±0.13 <sup>a</sup>	0.74±0.10 <sup>a</sup>	1.37±0.19 <sup>a</sup>
脓毒症 AKI 组	123	1.36±0.22 <sup>ab</sup>	0.58±0.09 <sup>ab</sup>	2.14±0.33 <sup>ab</sup>
F 值		544.535	478.098	728.950
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与脓毒症组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.2 不同病情程度脓毒症 AKI 患者血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平比较 I 期、II 期、

III 期脓毒症 AKI 患者血清 CITED2、NSUN3 mRNA 水平依次升高,血清 BMAL1 mRNA 水平依次降低 ( $P<0.01$ ),见表 4。

表 4 不同病情程度脓毒症 AKI 患者血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.4 Comparison of serum CITED2, BMAL1 mRNA and NSUN3 mRNA levels in AKI patients with sepsis of different disease degrees

分期	例数	CITED2( $\mu\text{g/L}$ )	BMAL1 mRNA	NSUN3 mRNA
I 期	45	1.18±0.19	0.69±0.11	1.93±0.29
II 期	40	1.36±0.22 <sup>a</sup>	0.58±0.09 <sup>a</sup>	2.12±0.34 <sup>a</sup>
III 期	38	1.57±0.24 <sup>ab</sup>	0.45±0.06 <sup>ab</sup>	2.41±0.36 <sup>ab</sup>
F 值		33.532	72.544	22.012
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 I 期比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 II 期比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.3 不同预后脓毒症 AKI 患者临床资料比较 与生存亚组比较,死亡亚组患者 APACHE II 评分、SOFA 评分及血肌酐、CITED2、NSUN3 mRNA 水平升高,血清 BMAL1 mRNA 水平降低( $P<0.01$ ),见表 5。

表 5 生存亚组与死亡亚组脓毒症 AKI 患者临床资料比较

Tab.5 Comparison of clinical data of AKI patients with sepsis between the survival subgroup and the death subgroup

项目		生存亚组( $n=81$ )	死亡亚组( $n=42$ )	$t/\chi^2$ 值	P 值
性别[例(%)]	男	42(51.85)	23(54.76)	0.094	0.759
	女	39(48.15)	19(45.24)		
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)		62.84±8.76	63.51±8.05	0.413	0.680
BMI( $\bar{x}\pm s$ , $\text{kg/m}^2$ )		22.43±2.56	22.51±2.53	0.165	0.869
诱因[例(%)]	肺炎	9(11.11)	8(19.05)	4.077	0.396
	消化系统感染	20(24.69)	11(26.19)		
	腹膜炎	16(19.75)	10(23.81)		
	多发伤	15(18.52)	8(19.05)		
	其他	21(25.93)	5(11.90)		
合并症[例(%)]	高血压	31(38.27)	18(42.86)	0.243	0.622
	糖尿病	23(28.40)	14(33.33)	0.321	0.571
	冠心病	10(12.35)	8(19.05)	0.994	0.319
APACHE II 评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)		19.56±4.98	27.23±5.65	7.732	<0.001
SOFA 评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)		10.16±2.54	15.23±3.17	9.627	<0.001
肾脏代替治疗[例(%)]		9(11.11)	7(16.67)	0.754	0.385
血管活性药物治疗[例(%)]		46(56.79)	22(52.38)	0.218	0.641
血肌酐( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )		304.16±39.45	352.74±43.28	6.264	<0.001
血红蛋白( $\bar{x}\pm s$ , $\text{g/L}$ )		110.61±25.28	105.13±23.59	1.166	0.246
白蛋白( $\bar{x}\pm s$ , $\text{g/L}$ )		31.95±4.68	30.34±4.52	1.830	0.070
C 反应蛋白( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )		87.39±15.23	91.42±16.51	1.352	0.179
白细胞计数( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/\text{L}$ )		12.67±3.01	13.43±3.09	1.316	0.191
血小板计数( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/\text{L}$ )		155.73±26.49	156.28±26.61	0.109	0.913
CITED2( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )		1.25±0.21	1.56±0.23	7.514	<0.001
BMAL1 mRNA( $\bar{x}\pm s$ )		0.63±0.10	0.49±0.07	8.095	<0.001
NSUN3 mRNA( $\bar{x}\pm s$ )		1.98±0.32	2.46±0.35	7.639	<0.001

2.4 血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性 Pearson 相关性分析显示,脓毒症 AKI 患者血清 CITED2、NSUN3 mRNA 分别与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关,血清 BMAL1 mRNA 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈负相关( $P < 0.01$ ),见表 6。

表 6 血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性

Tab.6 The correlation between the levels of serum CITED2, BMAL1 mRNA and NSUN3 mRNA and APACHE II score and SOFA score

指 标	CITED2		BMAL1 mRNA		NSUN3 mRNA	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
APACHE II 评分	0.512	<0.001	-0.527	<0.001	0.506	<0.001
SOFA 评分	0.508	<0.001	-0.519	<0.001	0.513	<0.001

2.5 多因素 Cox 回归分析影响脓毒症 AKI 患者预后的因素 以脓毒症 AKI 患者预后不良(赋值:生存 = 0 死亡 = 1)为因变量,以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量(连续变量,原值代入)进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:APACHE II 评分高、SOFA 评分高、CITED2 高、NSUN3 mRNA 高是脓毒症 AKI 患者预后不良的独立危险因素,BMAL1 mRNA 高是独立保护因素( $P < 0.001$ ),见表 7。

表 7 多因素 Cox 回归分析影响脓毒症 AKI 患者预后的因素

Tab.7 Multivariate Cox regression analysis of factors influencing poor prognosis in sepsis-related AKI patients

自变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
APACHE II 评分高	0.731	0.219	11.154	0.001	2.078	1.353~3.192
SOFA 评分高	0.851	0.242	12.379	<0.001	2.343	1.458~3.765
血肌酐高	0.367	0.289	1.610	0.204	1.443	0.819~2.543
CITED2 高	0.890	0.165	29.118	<0.001	2.436	1.763~3.366
BMAL1 mRNA 高	-1.158	0.306	14.330	<0.001	0.314	0.172~0.572
NSUN3 mRNA 高	0.975	0.204	22.840	<0.001	2.651	1.777~3.954

2.6 血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平预测脓毒症 AKI 患者预后不良的价值 绘制血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平单独及联合预测脓毒症 AKI 患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 单独及三者联合预测脓毒症 AKI 患者预后不良的 AUC 分别为 0.794、0.814、0.810、0.916,三者联合优于各自单独预测价值( $Z/P = 2.780/0.005, 2.084/0.037, 2.435/0.015$ ),见表 8、图 1。

表 8 血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平预测脓毒症 AKI 患者预后不良的价值

Tab.8 Value of serum CITED2, BMAL1 mRNA, and NSUN3 mRNA in predicting poor prognosis in patients with sepsis-associated AKI

指 标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
CITED2	1.38 $\mu\text{g/L}$	0.794	0.711~0.861	0.786	0.679	0.465
BMAL1 mRNA	0.55	0.814	0.734~0.878	0.691	0.765	0.456
NSUN3 mRNA	2.18	0.810	0.730~0.875	0.786	0.716	0.502
三者联合		0.916	0.853~0.959	0.929	0.753	0.682

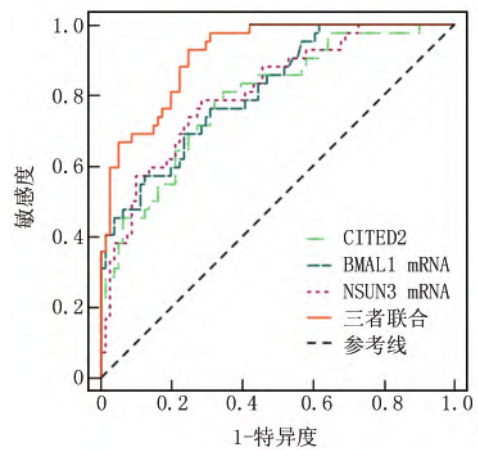


图 1 血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 水平预测脓毒症 AKI 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for serum CITED2, BMAL1 mRNA, and NSUN3 mRNA predicting poor prognosis in patients with sepsis-associated AKI

### 3 讨论

CITED2 是一种共转录调节因子,可作为治疗内皮细胞胰岛素抵抗、糖尿病血管并发症的有前途的治疗靶点。如 Kunkemoeller 等<sup>[11]</sup>研究显示,在糖尿病状态下 CITED2 高表达可抑制缺氧诱导因子活性,减少胰岛素受体底物 2 表达,同时阻断磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)/Akt 信号通路抑制内皮胰岛素信号传导,最终导致内皮细胞胰岛素抵抗,血管内皮功能障碍,进而促进血管并发症发生。CITED2 还可通过抑制信号转导和转录激活因子 1 和干扰素调节因子 1 来限制干扰素刺激基因表达,从而降低机体抗菌和促炎活性<sup>[12]</sup>。类似地,在 E21 先天性膈疝幼鼠肺组织中,CITED2 RNA 及 CITED2 蛋白丰度显著升高,从而进一步增加 AKI 发生风险<sup>[13-14]</sup>。本研究结果显示,血清 CITED2 水平呈健康对照组<脓毒症组<脓毒症 AKI 组的升高趋势,且 I 期<II 期<III 期,基于 Deng 等<sup>[3]</sup>研究推测,CITED2

表达上调可能通过 AKT 信号通路介导肾小管上皮细胞的功能障碍,进而加重炎症反应并促进肾损伤发生发展。本研究还发现,CITED2 升高是脓毒症 AKI 患者预后不良的影响因素,提示 CITED2 可能会影响脓毒症 AKI 患者预后不良,其水平升高可能会加重 AKI 病情进展,导致预后不良风险增加。

有研究发现,昼夜节律紊乱与脓毒症的发病和严重程度密切相关。BMAL1 是昼夜节律调控通路的关键组成因子,与脓毒症和感染性休克患者内分泌失调、免疫系统紊乱有关<sup>[15]</sup>。Li 等<sup>[16]</sup>研究发现,在脓毒症期间腹膜巨噬细胞和肝脏 Kupffer 细胞中,BMAL1 表达显著下调,并通过介导相关信号通路加剧脓毒症诱导的全身炎症反应和多器官损伤。巨噬细胞中 BMAL1 缺乏还可上调 CXC 基序趋化因子配体 2 表达,并与其结合促进多形核中性粒细胞募集、中性粒细胞胞外陷阱形成,进一步加剧脓毒症中的肺损伤<sup>[17]</sup>。李铮等<sup>[18]</sup>发现,BMAL1 与生物钟紊乱导致炎症代谢损伤、免疫功能障碍有关,经模拟睡眠干预后,脓症患者生物钟基因 BMAL1 表达较治疗前升高。本研究结果与上述研究结果相似,血清 BMAL1 mRNA 水平呈健康对照组>脓毒症组>脓毒症 AKI 组的下降趋势,且随分期升高逐渐降低,表明 BMAL1 低表达与病情严重程度具有一定的关联,但本研究未监测治疗前后不同时间点的血清 BMAL1 水平变化,可能无法完整反映病情的动态变化。此外,本研究还发现,BMAL1 升高会降低脓毒症 AKI 患者预后不良风险,提示 BMAL1 可能参与脓毒症 AKI 患者预后不佳的过程。其机制可能是 BMAL1 表达下降导致其靶基因 YAP 表达,并介导 Hippo 信号通路促进肾小管上皮细胞损伤和铁死亡,导致脓症患者肾损伤加重。研究显示,BMAL1 可通过蛋白激酶 B/肿瘤蛋白 53 信号通路抑制脂多糖诱导的铁死亡<sup>[17]</sup>。可能原因是 BMAL1 水平下降还可能通过靶向蛋白激酶 B/肿瘤蛋白 53、细胞衰老相关蛋白 1 通路,加剧线粒体损伤、炎症反应及细胞凋亡,进一步增加预后不良风险<sup>[19-20]</sup>。

NSUN3 是一种多功能酶,可调节 mRNA 稳定性和氨基酸代谢,同时 NSUN3 还可介导线粒体 tRNA 中 5-甲基胞嘧啶(m5C)修饰调控线粒体功能和细胞能量代谢。近期研究显示,NSUN3 与代谢紊乱、免疫失调及炎症反应相关疾病有关<sup>[21]</sup>。Wang 等<sup>[22]</sup>研究显示,在急性肺损伤大鼠模型肺组织和脂多糖刺激的人肺微血管内皮细胞中,NSUN3 表达上调,而抑制 NSUN3 表达可降低炎症细胞因子水平,并减轻肺损伤程度。本研究发现,脓毒症组血清 NSUN3 mRNA 表达量升高,

在脓毒症 AKI 组中进一步升高,同时 I 期<II 期<III 期,表明 NSUN3 可能参与患者病情严重进展过程。分析原因为 NSUN3 介导的 m5TAK1 修饰可增强炎症反应和免疫功能紊乱,引起器官炎症损伤,诱导 AKI 发生发展<sup>[23]</sup>。本研究结果显示,NSUN3 mRNA 升高会增加脓毒症 AKI 患者预后不良的风险,提示 NSUN3 与脓毒症 AKI 患者预后有关。类似地,有学者报道,NSUN3 可促进 ROS 积累并激活 PI3K/AKT 通路,而 PI3K/AKT 通路激活可介导 M1 巨噬细胞极化,进一步加重炎症细胞因子释放,加剧肾功能损伤,导致预后效果不佳,患者死亡风险升高<sup>[24-25]</sup>。

本研究结果显示,血清 CITED2、NSUN3 mRNA 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关,血清 BMAL1 mRNA 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈负相关,考虑 APACHE II 评分、SOFA 评分与脓毒症 AKI 患者病情严重程度有关,提示 CITED2、BMAL1、NSUN3 异常表达反映患者已出现肾损伤,与既往研究结果相符<sup>[26-27]</sup>,证实 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 可能协同参与脓毒症 AKI 患者病情进展和预后不良。进一步绘制 ROC 曲线发现,血清 CITED2、BMAL1 mRNA、NSUN3 mRNA 联合预测脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的预测效能优于单独指标,提示三者联合检测可有较高预测价值,有利于临床及时优化治疗方案,改善患者的预后结局。

#### 4 结 论

综上所述,脓毒症并发 AKI 患者血清 CITED2、NSUN3 水平升高,BMAL1 水平下降,三者与病情程度、预后不良有关,或可作为潜在的脓毒症并发 AKI 患者 28 d 内死亡的生物指标。但本研究的样本量偏小,可能存在混杂因素干扰,导致结论存在偏倚,故需谨慎解读;同时本研究尚未阐明 CITED2、BMAL1、NSUN3 在脓毒症并发 AKI 中的具体分子机制。未来还需进一步扩大样本规模、联合多医疗中心开展研究,以验证本研究结果,并结合基础/动物研究深入探索其作用机制,以完善相关证据体系。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈曼宇:研究方案设计、实施,数据分析,论文撰写;李璐:数据处理与分析,论文修订;刘睿:资料搜集,论文修订;黎璞:统计学分析,实施研究过程;彭细娟:资料搜集整理,数据处理与分析;高雅:病例采集

参考文献

- [1] Balkrishna A, Sinha S, Kumar A, et al. Sepsis-mediated renal dysfunction: Pathophysiology, biomarkers and role of phytoconstituents in its management [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165: 115183-

115191. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115183.
- [2] Wang M, Wang X, Zhu B, et al. The effects of timing onset and progression of AKI on the clinical outcomes in AKI patients with sepsis: A prospective multicenter cohort study [J]. *Ren Fail*, 2023, 45 ( 1 ): 1-10. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2138433.
- [3] Deng R, Yang H, Zhong W, et al. CITED2 mediates metabolic reprogramming in renal tubular epithelial cells via the AKT signaling pathway to induce sepsis-associated acute kidney injury [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17 ( 1 ): 9485-9505. DOI: 10.2147/JIR.S486596.
- [4] Yang S, Ye Z, Chen W, et al. BMAL1 alleviates sepsis-induced AKI by inhibiting ferroptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142 ( 1 ): 113159. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113159.
- [5] Zhu J, Kuang J, Yang Y, et al. A prognostic model based on NSUN3 was established to evaluate the prognosis and response to immunotherapy in liver hepatocellular carcinoma [J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 6645476. DOI: 10.1155/2023/6645476.
- [6] Zhang C, Shen W, Zheng X, et al. NSUN3 aggravates sepsis-associated acute kidney injury by stabilising TIFA mRNA through m5C [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2025, 52 ( 4 ): 70026-70035. DOI: 10.1111/1440-1681.70026.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 ( 2018) [J]. *中国急救医学*, 2018, 38 ( 9 ): 741-756. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2018.09.001.
- [8] 国家慢性肾病临床医学研究中心, 中国医师协会肾脏内科医师分会, 中国急性肾损伤临床实践指南专家组, 等. 中国急性肾损伤临床实践指南 [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103 ( 42 ): 3332-3366. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230802-00133.
- [9] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: A severity of disease classification system [J]. *Crit Care Med*, 1985, 13 ( 10 ): 818-829.
- [10] Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA ( sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. on behalf of the working group on sepsis-related problems of the european society of intensive care medicine [J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22 ( 7 ): 707-710. DOI: 10.1007/BF01709751.
- [11] Kunkemoeller B, Chen K, Lockhart SM, et al. The transcriptional coregulator CITED2 suppresses expression of IRS-2 and impairs insulin signaling in endothelial cells [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 321 ( 2 ): 252-259. DOI: 10.1152/ajpendo.00435.2020.
- [12] Subramani A, Hite MEL, Garcia S, et al. Regulation of macrophage IFN $\gamma$ -stimulated gene expression by the transcriptional coregulator CITED1 [J]. *J Cell Sci*, 2023, 136 ( 1 ): 260529. DOI: 10.1242/jcs.260529.
- [13] Jank M, Schwartz J, Miyake Y, et al. Dysregulation of CITED2 in abnormal lung development in the nitrofen rat model [J]. *Pediatr Surg Int*, 2024, 40 ( 1 ): 43-52. DOI: 10.1007/s00383-023-05607-7.
- [14] Elgendy MM, Adisa A, Farghaly M, et al. Acute kidney injury in infants diagnosed with congenital diaphragmatic hernia [J]. *Pediatr Res*, 2023, 94 ( 3 ): 1083-1088. DOI: 10.1038/s41372-022-01378-6.
- [15] Ramsay SD, Nenke MA, Meyer EJ, et al. Unveiling the novel role of circadian rhythms in sepsis and septic shock: Unexplored implications for chronotherapy [J]. *Front Endocrinol ( Lausanne )*, 2025, 16 ( 1 ): 1508848. DOI: 10.1038/s41372-022-01378-6.
- [16] Li X, Qi F, Yao B, et al. BMAL1 deficiency in macrophages exacerbates sepsis-induced inflammatory response and organ damage by regulating PGC-1 $\alpha$  [J]. *Am J Clin Exp Immunol*, 2025, 14 ( 2 ): 86-95. DOI: 10.62347/QCMB2857.
- [17] Zeng T, Liang L, Deng W, et al. BMAL1 plays a crucial role in immune homeostasis during sepsis-induced acute lung injury [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 226 ( 1 ): 116379. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116379.
- [18] 李铮, 居培红, 华玮, 等. 模拟睡眠对脓毒症患者生物钟基因 Bmal1、Per2 表达和免疫功能、短期临床转归的影响 [J]. *医学临床研究*, 2024, 41 ( 5 ): 669-673. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2024.05.008.
- [19] Lin H, Ji F, Lin KQ, et al. LPS-aggravated ferroptosis via disrupting circadian rhythm by bmal1/AKT/p53 in sepsis-induced myocardial injury [J]. *Inflammation*, 2023, 46 ( 4 ): 1133-1143. DOI: 10.1007/s10753-023-01804-7.
- [20] Ye P, Li W, Huang X, et al. BMAL1 regulates mitochondrial homeostasis in renal ischaemia-reperfusion injury by mediating the SIRT1/PGC-1 $\alpha$  axis [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26 ( 7 ): 1994-2009. DOI: 10.1111/jcmm.17223.
- [21] Zhang Q, Bao X, Cui M, et al. Identification and validation of key biomarkers based on RNA methylation genes in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1231898. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1231898.
- [22] Wang J, Ding Z, Wu B. NSUN3-mediated mC modification of TAK1 promotes sepsis-induced pulmonary injury through regulating inflammation [J]. *Mol Immunol*, 2025, 184 ( 1 ): 32-39. DOI: 10.1016/j.molimm.2025.05.023.
- [23] Lin S, Cai K, Feng S, et al. Identification of m5C-Related gene diagnostic biomarkers for sepsis: A machine learning study [J]. *Front Genet*, 2024, 15 ( 1 ): 1444003. DOI: 10.3389/fgene.2024.1444003.
- [24] Liu H, Liang S, Peng C, et al. NSUN3-mediated ROS accumulation promotes hepatocellular carcinoma proliferation and activates PI3K/AKT pathway [J]. *Biochem Genet*, 2025, 23 ( 1 ): 1-8. DOI: 10.1007/s10528-025-11158-4.
- [25] Zeng Y, Yuan W, Feng C, et al. Trametinib alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting macrophage polarization through the PI3K/Akt pathway [J]. *Transpl Immunol*, 2025, 89 ( 1 ): 102183. DOI: 10.1016/j.trim.2025.102183.
- [26] 马丽, 王成立, 李刚, 等. 脓毒症急性肾损伤患者血清 lncRNA CRNDE 和 SIRT1 mRNA 水平与急性肾损伤分期及 28d 内预后的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2025, 24 ( 7 ): 792-798. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.07.005.
- [27] 马浩楠, 李琼, 商雅琦, 等. 生物钟蛋白 Bmal1 对实验性牙周炎相关肾损伤的影响 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2024, 42 ( 2 ): 163-171. DOI: 10.7518/hxkq.2024.2023245.

( 收稿日期: 2025-10-20)