

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 03. 015

论著 • 临床

# 血清 VNN1 及 CCN2 检测对 2 ~ 4 期慢性肾脏病并发急性肾损伤的预测价值

周洪文, 刘健君, 刘冬菊, 刘小霞, 汤跃武



基金项目: 重庆市自然科学基金面上项目 (CSTB2022NSCQ-MSX0126)

作者单位: 405200 重庆, 重庆医科大学附属第一医院梁平医院肾内科 (周洪文、刘健君、刘冬菊、刘小霞); 404000 重庆大学附属三峡医院肾内科 (汤跃武)

通信作者: 汤跃武, E-mail: 809275452@qq.com

**【摘要】目的** 分析 2 ~ 4 期慢性肾脏病 (CKD) 患者血清血管非炎性因子 (VNN1)、细胞交流网络因子 2 (CCN2) 水平及对并发急性肾损伤 (AKI) 的预测价值。**方法** 选取 2020 年 3 月—2022 年 3 月重庆医科大学附属第一医院梁平医院肾内科诊治 2 ~ 4 期 CKD 患者 102 例为 CKD 组, 根据是否并发 AKI, 分为 AKI 亚组 28 例和非 AKI 亚组 74 例, 以同期体检的健康者 60 例为健康对照组。Pearson 相关分析血清 VNN1、CCN2 与肾疾病指标的相关性; 多因素 Logistic 回归分析影响 2 ~ 4 期 CKD 患者并发 AKI 的因素; 受试者工作特征曲线分析血清 VNN1、CCN2 及二者联合对 2 ~ 4 期 CKD 患者并发 AKI 的预测价值。**结果** CKD 组患者血清 VNN1、CCN2 水平高于健康对照组 ( $t = 34.043, 16.383, P$  均  $< 0.001$ )。AKI 亚组血肌酐、尿酸、尿素氮、24 h 尿蛋白定量及血清 VNN1、CCN2 水平均高于非 AKI 亚组 ( $t/P = 4.842 / < 0.001, 3.578 / 0.001, 5.268 / < 0.001, 3.876 / < 0.001, 20.046 / < 0.001, 10.791 / < 0.001$ )。2 ~ 4 期 CKD 患者血清 VNN1、CCN2 与血肌酐、尿酸、尿素氮、24 h 尿蛋白定量呈显著正相关 (VNN1:  $r/P = 0.627 / < 0.001, 0.624 / < 0.001, 0.521 / < 0.001, 0.705 / < 0.001$ ; CCN2:  $r/P = 0.646 / < 0.001, 0.610 / < 0.001, 0.536 / < 0.001, 0.689 / < 0.001$ )。血肌酐、尿素氮、尿酸、24 h 尿蛋白定量、血清 VNN1、CCN2 升高是影响 2 ~ 4 期 CKD 患者并发 AKI 的独立危险因素 [ $OR (95\% CI) = 1.602 (1.268 \sim 2.022), 1.652 (1.263 \sim 2.161), 1.594 (1.252 \sim 2.028), 1.579 (1.196 \sim 2.086), 1.568 (1.131 \sim 2.176), 1.673 (1.124 \sim 2.385)$ ]。血清 VNN1、CCN2 及二者联合预测 2 ~ 4 期 CKD 患者并发 AKI 的 AUC 为 0.814、0.822、0.890, 二者联合的 AUC 大于单一指标检测 ( $Z = 4.675, 4.513, P$  均  $< 0.001$ )。**结论** 2 ~ 4 期 CKD 患者血清 VNN1、CCN2 升高, 两者是影响 2 ~ 4 期 CKD 患者并发 AKI 的独立危险因素, 且二者联合对 2 ~ 4 期 CKD 并发 AKI 具有较高的预测价值。

**【关键词】** 慢性肾脏病; 急性肾损伤; 血管非炎性因子; 细胞交流网络因子 2; 预测价值**【中图分类号】** R692.5**【文献标识码】** A

**The predictive value of serum VNN1 and CCN2 detection for acute kidney injury in patients with stage 2-4 chronic kidney disease** Zhou Hongwen<sup>\*</sup>, Liu Jianjun, Liu Dongju, Liu Xiaoxia, Tang Yuewu.<sup>\*</sup> Department of Nephrology, Liangping Hospital, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 405200, China

Funding program: Chongqing Natural Science Foundation General Project (CSTB2022NSCQ-MSX0126)

Corresponding author: Tang Yuewu, E-mail: 809275452@qq.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the serum levels of vascular non-inflammatory factor 1 (VNN1) and cell communication network factor 2 (CCN2) in patients with stage 2-4 chronic kidney disease (CKD) and their predictive value for concurrent acute kidney injury (AKI). **Method** One hundred and two patients with stage 2-4 CKD treated in the Department of Nephrology, Liangping Hospital, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from March 2020 to March 2022 were selected as the CKD group. According to whether AKI was complicated, they were divided into 28 AKI subgroups and 74 non-AKI subgroups. 60 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as the healthy control group. Pearson correlation analysis of the correlation between serum VNN1, CCN2 and renal disease indicators. Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify the factors that affect the incidence of AKI in stage 2-4 CKD patients; The predictive value of serum VNN1, CCN2, and their combination in predicting AKI in patients with

stage 2-4 CKD by analyzing the working characteristic curve of the subjects. **Results** The serum levels of VNN1 and CCN2 in the CKD group were higher than those in the healthy control group ( $t=34.043, 16.383, P<0.001$ ). The levels of serum creatinine, blood uric acid, blood urea nitrogen, 24-hour urine protein quantification, and serum VNN1 and CCN2 in the AKI subgroup were higher than those in the non AKI subgroup ( $t/P=4.842/<0.001, 3.578/0.001, 5.268/<0.001, 3.876/<0.001, 20.046/<0.001, 10.791/<0.001$ ). The serum VNN1 and CCN2 levels in stage 2-4 CKD patients were significantly positively correlated with blood creatinine, blood uric acid, blood urea nitrogen, and 24-hour urine protein quantification (VNN1:  $r/P=0.627/<0.001, 0.624/<0.001, 0.521/<0.001, 0.705/<0.001$ ; CCN2:  $r/P=0.646/<0.001, 0.610/<0.001, 0.536/<0.001, 0.689/<0.001$ ). Elevated levels of blood creatinine, blood urea nitrogen, blood uric acid, 24-hour urine protein quantification, serum VNN1, and CCN2 are independent risk factors for AKI in stage 2-4 CKD patients [ $OR(95\% CI)=1.602(1.268-2.022), 1.652(1.263-2.161), 1.594(1.252-2.028), 1.579(1.196-2.086), 1.568(1.131-2.176), 1.673(1.124-2.385)$ ]. The AUC of serum VNN1, CCN2, and their combined prediction for AKI in stage 2-4 CKD patients were 0.814, 0.822, and 0.890, respectively. The combined AUC of the two was greater than that of a single indicator test ( $Z=4.675, 4.513, P<0.001$ ). **Conclusion** Elevated serum VNN1 and CCN2 levels are independent risk factors for AKI in patients with stage 2-4 CKD, and their combination has high predictive value for AKI in stage 2-4 CKD.

**【Key words】** Chronic kidney disease; Acute renal injury; Non inflammatory vascular factors; Cellular communication network factor 2; Predictive value

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是世界范围内常见的公共卫生问题,我国成年人群患病率达 10.8%<sup>[1]</sup>。CKD 并发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是在原有 CKD 基础上由于各种原因导致短期内肾小球滤过率迅速下降的一组临床综合征,为 2~4 期 CKD 患者常见的并发症,发病率和病死率较高<sup>[2]</sup>。CKD 并发 AKI 的早期诊治有助于改善患者临床预后。血管非炎性因子(Vanin 1, VNN1)属于 Vanin 蛋白家族成员,属于泛酰巯基乙胺酶,催化水解巯基乙胺水解形成巯基乙胺和泛酸<sup>[3]</sup>。近年来发现, VNN1 能够通过激活 RB1 表达和磷酸化来诱导肾小管细胞衰老,促进严重肾缺血再灌注损伤后肾纤维化<sup>[4]</sup>。细胞交流网络因子 2 (cellular communication network factor 2, CCN2)是血管内皮细胞分泌的有丝分裂原,在软骨细胞增殖和分化、细胞黏附中发挥作用<sup>[5]</sup>。有研究发现, CCN2 能够促进肾小管上皮细胞的氧化应激,加重肾脏缺血再灌注损伤后的脂质过氧化,导致 AKI 的发生<sup>[6]</sup>。目前 CKD 并发 AKI 患者血清 VNN1 和 CCN2 表达及临床意义尚不清楚。本研究通过检测 2~4 期 CKD 患者血清 VNN1 和 CCN2 水平,分析两者对 2~4 期 CKD 患者并发 AKI 的诊断价值,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 3 月—2022 年 3 月重庆医科大学附属第一医院梁平医院肾内科诊治 2~4 期 CKD 患者 102 例为 CKD 组。再根据 CKD 患者是否并发 AKI,分为 AKI 亚组 28 例和非 AKI 亚组 74 例。以同期体检的健康者 60 例为健康对照组,男 35 例、女 25 例;年龄 44~78 (64.96±6.03)岁;体质量指数

19.26~25.41 (22.43±2.85) kg/m<sup>2</sup>。AKI 亚组 CKD 分期 4 期比例高于非 AKI 亚组,差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )。2 亚组性别、年龄、体质量指数、肾脏基础病、高血压史、糖尿病史、冠心病史、三酰甘油、总胆固醇、血红蛋白、血白蛋白、降钙素原、C 反应蛋白及白细胞计数之间比较,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ),见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准通过 (MD2020-JK0011),患者及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:①CKD 诊断符合 2002 年美国国家肾脏基金会制定的 K/DOQI 指南中的标准<sup>[7]</sup>, CKD 分期为 2~4 期;②临床资料完整。(2) 排除标准:①年龄 <18 岁或 >80 岁;②合并自身免疫性疾病、血液系统疾病;③合并恶性肿瘤、急性胃肠炎等疾病或有糖皮质激素用药史等;④合并认知功能障碍或精神疾病者;⑤妊娠、哺乳期女性。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 VNN1 和 CCN2 水平测定:患者入院后次日晨、健康对照组体检时采集空腹外周静脉血 5 ml,离心留取上层血清待测。采用酶联免疫吸附实验(双抗体夹心法)测定患者血清 VNN1 和 CCN2 水平,实验步骤按照试剂盒说明进行。人 VNN1 试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司(货号 KL-VNN1-Hu);人 CCN2 试剂盒购自上海赛培森生物科技有限公司(货号 SPS-I2657)。根据标准品浓度值及 450 nm 处的吸光度值绘制标准曲线,计算样品浓度值。

1.3.2 肾疾病指标检测:上述血清通过全自动生化分析仪(型号 2400,西门子公司)检测血尿素氮(BUN)、

肌酐( SCr)、尿酸( UA); 留取患者早晨 07: 00 至次日 07: 00 尿液, 记录总尿量, 将全部尿液摇匀后取 3 ml 上机检测 24 h 尿蛋白定量( 24 hUP)。实验试剂均购自上海科华生物工程股份有限公司。

1.3.3 AKI 的判定: AKI 的诊断符合 2012 年提高肾脏病整体预后工作组( KDIGO) 标准<sup>[8]</sup>, 符合以下任意 1 条即可诊断: 48 h 血肌酐上升 >26.5 μmol/L; 1 周内血肌酐增至基线的 50%; 尿量减少 <0.5 ml · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>, 超过 6 h。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 计数资料以频数或率(%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验; Pearson 相关分析血清 VNN1、CCN2 与 2~4 期 CKD 患者临床指标的相关性; 多因素 Logistic 回归分析影响 2~4 期 CKD 患者并发 AKI 的因素; 受试者工作特征曲线( receiver operating characteristic curve, ROC), 以曲线下面积( area under curve, AUC) 评价血清 VNN1、CCN2 及二者联合对 2~4 期 CKD 患者并发 AKI 的预测价值。 *P* < 0.05 为差异有统计学

意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 VNN1、CCN2 水平比较 CKD 组患者血清 VNN1、CCN2 水平分别为( 40.47 ± 6.18) μg/L、( 165.18 ± 36.40) ng/L, 明显高于健康对照组( 12.14 ± 2.36) μg/L、( 82.63 ± 18.25) ng/L( *t* = 34.043、16.383, *P* 均 < 0.001)。

2.2 2 亚组血清 VNN1、CCN2 水平比较 AKI 亚组患者血清 VNN1、CCN2 水平分别为( 59.82 ± 6.30) μg/L、( 228.03 ± 37.61) ng/L, 明显高于非 AKI 亚组( 33.15 ± 5.88) μg/L、( 141.40 ± 35.64) ng/L( *t* = 20.046、10.791, *P* 均 < 0.001)。

2.3 2 亚组肾疾病检查指标比较 AKI 亚组血肌酐、尿酸、血 BUN、24 hUP 均高于非 AKI 亚组, 差异有统计学意义( *P* < 0.01), 见表 2。

2.4 血清 VNN1、CCN2 与肾疾病指标的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示, 2~4 期 CKD 患者血清 VNN1、CCN2 与血肌酐、尿酸、血 BUN、24 hUP 均呈正相关( *P* < 0.01), 见表 3。

表 1 AKI 亚组与非 AKI 亚组患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between AKI subgroup and non AKI subgroup patients

| 项 目  | 非 AKI 亚组( <i>n</i> = 74) | AKI 亚组( <i>n</i> = 28) | <i>t</i> / $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 |
|--|--------------------------|------------------------|-----------------------|------------|
| 男性[例( %)]                                      | 40( 54.05)               | 18( 64.29)             | 0.867                 | 0.352      |
| 年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)                       | 65.23 ± 6.32             | 66.59 ± 5.98           | 0.984                 | 0.328      |
| 体质量指数( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )   | 22.59 ± 3.04             | 22.86 ± 3.15           | 0.395                 | 0.693      |
| 肾脏基础病[例( %)]                                   | 高血压肾病                    | 10( 35.71)             | 0.013                 | 0.993      |
|  | 糖尿病肾病                    | 8( 28.57)              |                       |            |
|  | 原发性肾小球肾病                 | 10( 35.71)             |                       |            |
| CKD 分期[例( %)]                                  | 2~3 期                    | 8( 28.57)              | 14.583                | <0.001     |
|  | 4 期                      | 20( 71.43)             |                       |            |
| 高血压史[例( %)]                                    | 24( 32.43)               | 12( 42.86)             | 0.967                 | 0.326      |
| 糖尿病史[例( %)]                                    | 20( 27.03)               | 10( 35.71)             | 0.738                 | 0.390      |
| 冠心病史[例( %)]                                    | 14( 18.92)               | 9( 32.14)              | 2.034                 | 0.616      |
| 三酰甘油( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)                | 2.11 ± 0.77              | 2.42 ± 0.81            | 1.789                 | 0.077      |
| 总胆固醇( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)                | 8.55 ± 1.22              | 8.67 ± 1.34            | 0.431                 | 0.667      |
| 血红蛋白( $\bar{x} \pm s$ , g/L)                   | 123.15 ± 19.22           | 119.87 ± 21.35         | 0.746                 | 0.457      |
| 血白蛋白( $\bar{x} \pm s$ , g/L)                   | 20.52 ± 3.36             | 19.27 ± 3.14           | 1.706                 | 0.091      |
| 降钙素原( $\bar{x} \pm s$ , μg/L)                  | 0.27 ± 0.13              | 0.30 ± 0.12            | 1.300                 | 0.196      |
| C 反应蛋白( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)                | 10.31 ± 2.31             | 11.14 ± 2.27           | 1.627                 | 0.107      |
| 白细胞计数( $\bar{x} \pm s$ , × 10 <sup>9</sup> /L) | 12.24 ± 3.79             | 13.11 ± 3.64           | 1.046                 | 0.298      |

表 2 非 AKI 亚组与 AKI 亚组患者肾疾病指标比较 (  $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of renal disease indicators between non AKI subgroup and AKI subgroup patients

| 项 目        | 例数 | 血肌酐( μmol/L)   | 尿酸( μmol/L)    | BUN( mmol/L) | 24 hUP( g/L) |
|------------|----|----------------|----------------|--------------|--------------|
| 非 AKI 亚组   | 74 | 87.14 ± 23.56  | 368.57 ± 58.48 | 5.87 ± 1.03  | 4.81 ± 1.33  |
| AKI 亚组     | 28 | 111.84 ± 21.37 | 410.83 ± 60.07 | 7.11 ± 1.14  | 5.94 ± 1.27  |
| <i>t</i> 值 |    | 4.842          | 3.578          | 5.268        | 3.876        |
| <i>P</i> 值 |    | <0.001         | 0.001          | <0.001       | <0.001       |

表 3 血清 VNN1、CCN2 与 2~4 期 CKD 患者肾疾病指标的相关性

Tab. 3 Correlation between serum VNN1, CCN2 and renal disease indicators in stage 2-4 CKD patients

| 参 数    | VNN1  |        | CCN2  |        |
|--------|-------|--------|-------|--------|
|        | r 值   | P 值    | r 值   | P 值    |
| 血肌酐    | 0.627 | <0.001 | 0.646 | <0.001 |
| 血尿酸    | 0.624 | <0.001 | 0.610 | <0.001 |
| 血 BUN  | 0.521 | <0.001 | 0.536 | <0.001 |
| 24 hUP | 0.705 | <0.001 | 0.689 | <0.001 |

2.5 多因素 Logistic 回归分析影响 CKD 分期 2~4 期 CKD 患者并发 AKI 的因素 以 CKD 分期 2~4 期 CKD 患者并发 AKI 为因变量(赋值: 是为“1”; 否为“0”), 以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 血肌酐、血 BUN、血尿酸、24 hUP、血清 VNN1、CCN2 升高是影响 2~4 期 CKD 患者并发 AKI 的独立危险因素 ( $P < 0.01$ ), 见表 4。

表 4 影响 2~4 期 CKD 患者并发 AKI 的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate logistic regression analysis of AKI in stage 2-4 CKD patients

| 因 素      | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值    | OR 值  | 95% CI      |
|----------|-----------|-------|--------|--------|-------|-------------|
| 血肌酐高     | 0.471     | 0.119 | 15.666 | <0.001 | 1.602 | 1.268~2.022 |
| 血 BUN 高  | 0.502     | 0.137 | 13.427 | <0.001 | 1.652 | 1.263~2.161 |
| 血尿酸高     | 0.466     | 0.123 | 14.354 | <0.001 | 1.594 | 1.252~2.028 |
| 24 hUP 高 | 0.457     | 0.142 | 10.358 | <0.001 | 1.579 | 1.196~2.086 |
| VNN1 高   | 0.450     | 0.167 | 7.261  | <0.001 | 1.568 | 1.131~2.176 |
| CCN2 高   | 0.493     | 0.202 | 6.593  | <0.001 | 1.673 | 1.124~2.385 |

2.6 血清 VNN1、CCN2 及二者联合预测 CKD 分期 2~4 期 CKD 患者并发 AKI 的价值 绘制血清 VNN1、CCN2 及二者联合预测 CKD 分期 2~4 期 CKD 患者并发 AKI 的价值 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: 血清 VNN1、CCN2 及二者联合预测 CKD 分期 2~4 期 CKD 患者并发 AKI 的 AUC 为 0.814、0.822、0.890, 二者联合的 AUC 大于单一指标检测 ( $Z = 4.675、4.513, P$  均  $< 0.001$ ), 见表 5、图 1。

### 3 讨 论

CKD 可造成机体代谢紊乱及各器官系统并发症, 导致患者处于 AKI 易感状态。AKI 可使 CKD 2~4 期患者病程快速进展, 患者短期内进入终末期肾病阶段, 病死率显著增加。血肌酐、BUN 等是目前诊断 AKI 的重要临床指标, 但血肌酐、BUN 升高时肾结构或功能障碍已较为严重, 另外, 年龄、体质量及饮食等因素也

表 5 血清 VNN1、CCN2 及二者联合预测 CKD 分期 2~4 期 CKD 患者并发 AKI 的价值

Tab. 5 Value of serum VNN1, CCN2, and their combination in predicting AKI in CKD stage 2-4 CKD patients

| 指 标  | 最佳截断值                 | AUC(95% CI)        | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|------|-----------------------|--------------------|-------|-------|-------|
| VNN1 | 57.42 $\mu\text{g/L}$ | 0.814(0.769~0.857) | 0.701 | 0.813 | 0.514 |
| CCN2 | 201.25 $\text{ng/L}$  | 0.822(0.761~0.852) | 0.713 | 0.861 | 0.574 |
| 二者联合 |                       | 0.890(0.851~0.939) | 0.902 | 0.785 | 0.687 |

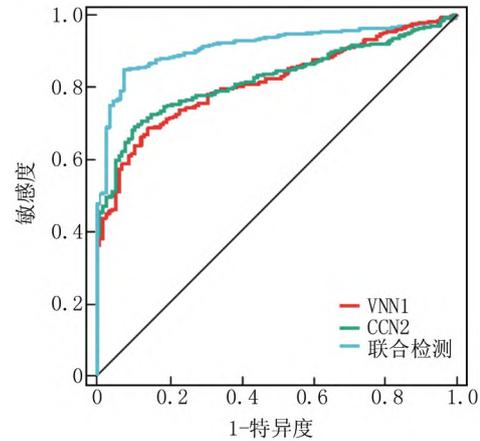


图 1 ROC 曲线分析血清 VNN1、CCN2 及二者联合对 2~4 期 CKD 患者并发 AKI 的预测价值

Fig. 1 ROC curve analysis of serum VNN1, CCN2, and their combined predictive value for AKI in stage 2-4 CKD patients

会影响血肌酐、BUN 水平<sup>[9]</sup>。深入研究 CKD 并发 AKI 的机制, 寻找能早期预测 AKI 发生的血清标志物, 具有重要临床意义。

VNN1 是一种泛酰巯基乙胺酶, 能够分解产生巯基乙胺, 参与辅酶 A 代谢、脂质代谢和氧化应激及炎症反应等病理生理过程, 与结肠炎、肾炎及特发性血小板减少性紫癜等疾病关系密切<sup>[10]</sup>。有学者在大鼠缺血再灌注模型中, 通过 DNA 微阵列分析发现 VNN1 基因在 AKI 早期表达显著上调, 提示 VNN1 是肾损伤的潜在生物标志物<sup>[11]</sup>。本研究中, 2~4 期 CKD 患者血清 VNN1 水平升高, 并与肾功能指标呈正相关, 提示 VNN1 参与促进 2~4 期 CKD 患者疾病的发生发展。笔者分析, CKD 发生时, 肾小球和肾间质组织的炎症反应能够激活核因子  $\kappa\text{B}$  信号通路, 核因子  $\kappa\text{B}$  能够在转录水平上调 VNN1 的表达水平, 而 VNN1 的高表达进一步促进肾组织氧化应激及炎症反应, 加重 CKD 病情程度<sup>[12]</sup>。有研究发现, VNN1 能够促进肾脏局部组织中白介素  $1\beta$  及白介素 6 等促炎因子的释放, 加重肾

小管上皮细胞的炎性反应,促进肾小管上皮细胞的凋亡<sup>[10]</sup>。另外,VNN1 的水解产物巯基乙胺能够促进血管内皮细胞产生活性氧,抑制还原型谷胱甘肽的还原能力,导致血管内皮的氧化应激损伤<sup>[13]</sup>。本研究中,2~4 期 CKD 并发 AKI 患者血清 VNN1 升高更为明显,血清 VNN1 是影响 2~4 期 CKD 并发 AKI 发生的独立危险因素。笔者分析,VNN1 能够加重 CKD 肾间质炎性反应、氧化应激及细胞衰老,促进 AKI 的发生。研究表明,VNN1 的表达升高能够促进肾近端小管的氧化应激损伤,促进肾小管坏死,导致肾小管上皮细胞刷状边缘微绒毛的坏死脱落,造成肾小管阻塞,导致 AKI 的发生<sup>[14]</sup>。另外,CKD 患者 VNN1 的水平升高能够促进肾小管上皮细胞 RB1 的表达和磷酸化激活,促进肾小管细胞衰老,加重肾缺血再灌注损伤及肾纤维化程度,促进 CKD 的疾病进展及 AKI 的发生<sup>[4]</sup>。因此,VNN1 可能是新的评估 2~4 期 CKD 患者并发 AKI 的血清标志物。

CCN2 又称为结缔组织生长因子,其作为一种分泌型蛋白,其能与纤维连接蛋白等细胞外基质成分结合,参与调控细胞增殖、凋亡、自噬及免疫炎性反应等多种病理生理过程<sup>[15]</sup>。研究表明,CCN2 的表达升高能够抑制脂肪酸氧化调节因子的活性,导致肾小管上皮细胞中脂质积聚和细胞外基质沉积,促进肾组织中成纤维细胞的增殖,导致肾纤维化<sup>[16]</sup>。本研究中,2~4 期 CKD 患者血清 CCN2 水平升高,提示 CCN2 参与 CKD 的疾病发生。CCN2 的表达受 Hippo-YAP 通路的激活。研究表明,Hippo-YAP 通路的激活能在转录水平上调 CCN2 的表达,诱导肾小管上皮细胞释放肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白介素 6 等促炎细胞因子,导致肾组织损伤<sup>[17-18]</sup>。另外,血清 CCN2 水平与 2~4 期 CKD 患者肾功能指标有关,提示血清 CCN2 有助于反映患者肾功能情况。研究表明,对肾脏损伤的反应中,CCN2 能够与细胞外基质成分相互作用,激活肾小球和/或肾小管细胞整合素及下游信号通路,引起促炎和促纤维化因子的过度分泌,细胞外基质大量沉积,降解减少,促进肾纤维化及 CKD 的疾病进展<sup>[19]</sup>。本研究中,血清 CCN2 是影响 2~4 期 CKD 并发 AKI 的独立危险因素,提示 CCN2 可能是新的评估 2~4 期 CKD 并发 AKI 的血清标志物。有研究表明,CCN2 是促进 CKD 并发 AKI 的主要驱动因素,CCN2 能够延长肾脏缺血再灌注损伤后的 DNA 损伤反应,促进肾小管上皮细胞的氧化应激及细胞衰老,导致 AKI 的发生,而在抑制 CCN2 后能够明显减少氧化应激诱导的肾小管上皮细胞的 DNA 损伤,减少 AKI 的发生<sup>[20]</sup>。另有研究证实,应用

特异性靶向肽抑制 CCN2 后,能够抑制肾小管上皮细胞表皮生长因子受体及下游信号传导和转录激活因子 3 的表达,逆转肾组织炎性反应及细胞外基质蛋白的合成,抑制肾纤维化及 AKI 的发生<sup>[21]</sup>。因此,CCN2 可能是新的评估 2~4 期 CKD 并发 AKI 的血清指标。

本研究中,2~4 期 CKD 患者并发 AKI 的发生率为 27.45%,这与既往研究结果一致<sup>[22-23]</sup>,表明 2~4 期 CKD 患者具有较高的 AKI 发生率,临床医生应早期识别 2~4 期 CKD 并发 AKI 患者,予以积极诊治,延缓终末期肾病的发生。本研究中,血清 VNN1、CCN2 联合对 2~4 期 CKD 患者并发 AKI 具有较高的预测价值,诊断的敏感度和特异度分别为 0.902、0.785,提示血清 VNN1、CCN2 联合能有效评估 2~4 期 CKD 患者并发 AKI 的发生风险,临床医生可根据血清 VNN1、CCN2 水平对 2~4 期 CKD 患者进行相应的预防和治疗,减少 AKI 的发生。另外,本研究通过多因素分析发现,血肌酐、血 BUN、血尿酸、24 h 尿蛋白定量也是影响 2~4 期 CKD 患者并发 AKI 的独立危险因素,这与既往研究报道结果一致<sup>[24-25]</sup>。血肌酐、血 BUN 是反映 CKD 患者肾功能的常用指标,血肌酐、血 BUN 升高提示患者储备能力下降,增加患者感染等因素导致 AKI 的发生风险。血尿酸是嘌呤降解的产物,血尿酸的升高可通过尿酸晶体沉积于肾小管内,抑制肾脏一氧化氮合酶,促进肾血管收缩,加快 CKD 的疾病进展,增加 AKI 的发生风险。24 h 尿蛋白定量升高提示 CKD 患者肾小球滤过和肾小管重吸收能力降低,白蛋白防止肾脏氧化损伤及溶血磷脂酸结合能力下降,促进 CKD 患者肾功能损伤及 AKI 的发生。

综上所述,2~4 期 CKD 患者血清 VNN1、CCN2 升高,是影响 2~4 期 CKD 患者并发 AKI 的独立危险因素,血清 VNN1、CCN2 联合对 2~4 期 CKD 并发 AKI 具有较高的预测价值,可作为 2~4 期 CKD 患者是否合并 AKI 的参考指标。本研究尚存在不足。本研究为单中心回顾性研究,且样本量较少,基线资料可能存在一定的偏差,有待今后设计前瞻性多中心临床试验,扩大样本容量进一步研究。

**利益冲突:** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

周洪文:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘健君:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;刘冬菊:进行统计学分析;刘小霞:课题设计,论文撰写;汤跃武:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

**参考文献**

- [1] 柯倩,宇传华,刘晓雪,等.基于 GBD 数据的中国慢性肾病疾病负担现状及趋势分析[J].公共卫生与预防医学,2021,32(5):1-

5. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2483.2021.05.001.
- [2] 方纪林,蒋红利,李向东,等.慢性肾脏病患者血清 25(OH)D、IGF-1 及骨质疏松指标水平变化及其临床意义[J].疑难病杂志,2020,19(4):344-348. DOI: 10.1016/j.ccc.2020.11.013.
- [3] 吴八路,梁雨星,周芙玲.VNN1 基因在急性髓系白血病中的表达及临床意义[J].河北医科大学学报,2022,43(12):1390-1396,1438. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2022.12.005.
- [4] Chen J, Lu H, Wang X, et al. VNN1 contributes to the acute kidney injury-chronic kidney disease transition by promoting cellular senescence via affecting RB1 expression [J]. *Faseb J*, 2022, 36(9): 2247-2262. DOI: 10.1096/fj.202200496RR.
- [5] Trampuz SR, van Riet S, Nordling A, et al. The role of CTGF in liver fibrosis induced in 3D human liver spheroids [J]. *Cells-Basel*, 2023, 12(2): 302-311. DOI: 10.3390/cells12020302.
- [6] Valentijn FA, Knoppert SN, Pissas G, et al. CCN2 aggravates the immediate oxidative stress-DNA damage response following renal ischemia-reperfusion injury [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(12): 2020-2031. DOI: 10.3390/antiox10122020.
- [7] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-266.
- [8] Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD guideline: Behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(1): 49-61. DOI: 10.1038/ki.2013.444.
- [9] Wen Y, Parikh CR. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2021, 58(5): 354-368. DOI: 10.1080/10408363.2021.1879000.
- [10] Bartucci R, Salvati A, Olinga P, et al. Vanin 1: Its physiological function and role in diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 3891-3904. DOI: 10.3390/ijms20163891.
- [11] Sandokji I, Greenberg JH. Novel biomarkers of acute kidney injury in children: An update on recent findings [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2020, 32(3): 354-359. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000891.
- [12] Zhang L, Li L, Gao G, et al. Elevation of GPRC5A expression in colorectal cancer promotes tumor progression through VNN1-induced oxidative stress [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(12): 2734-2747. DOI: 10.1002/ijc.30698.
- [13] Xiang H, Guo F, Tao X, et al. Pancreatic ductal deletion of S100A9 alleviates acute pancreatitis by targeting VNN1-mediated ROS release to inhibit NLRP3 activation [J]. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4467-4482. DOI: 10.7150/thno.54245.
- [14] Hosohata K, Jin D, Takai S. In vivo and in vitro evaluation of urinary biomarkers in ischemia/reperfusion-induced kidney injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11448-11459. DOI: 10.3390/ijms222111448.
- [15] Yan S, Zhang M, Yang G, et al. CTGF promotes the osteoblast differentiation of human periodontal ligament stem cells by positively regulating BMP2/Smad signal transduction [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 20(2): 2938015. DOI: 10.1155/2022/2938015.
- [16] Gui Y, Wang Y, Palanza Z, et al. Calponin 2 harnesses metabolic reprogramming to determine kidney fibrosis [J]. *Mol Metab*, 2023, 71(9): 1017-1026. DOI: 10.1016/j.molmet.2023.101712.
- [17] Habshi T, Shelke V, Kale A, et al. Hippo signaling in acute kidney injury to chronic kidney disease transition: Current understandings and future targets [J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(8): 1036-1049. DOI: 10.1016/j.drudis.2023.103649.
- [18] Janczi T, Fehrl Y, Kinne RW, et al. The role of YAP1 target gene CTGF in the anoikis resistance of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, 62(2): 850-860. DOI: 10.1093/rheumatology/keac354.
- [19] Rayego-Mateos S, Campillo S, Rodrigues-Diez RR, et al. Interplay between extracellular matrix components and cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(16): 1999-2029. DOI: 10.1042/CS20201016.
- [20] Valentijn FA, Knoppert SN, Pissas G, et al. CCN2 aggravates the immediate oxidative stress-DNA damage response following renal ischemia-reperfusion injury [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(12): 201-213. DOI: 10.3390/antiox10122020.
- [21] Dong J, Xiao J, Li J, et al. Discovery and design of novel cyclic peptides as specific inhibitors targeting CCN2 and disrupting CCN2/EGFR interaction for kidney fibrosis treatment [J]. *J Med Chem*, 2023, 66(12): 8251-8266. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c00594.
- [22] 葛广礼,刘永梅,王全胜,等.早期缬沙坦降压治疗对老年继发性慢性肾脏病患者肾脏替代效果的影响[J].疑难病杂志,2019,18(3): 261-264, 274. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.03.011.
- [23] 潘泽斌,张礼萍,郭喜.尿 NAG 与 ACR 联合血清 sCys-C 检测对 2~4 期慢性肾脏病并发急性肾衰竭的预警价值[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2023,18(2): 228-231. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2023.02.023.
- [24] 吴毅.心房颤动合并慢性肾脏病的相关临床研究进展[J].疑难病杂志,2021,20(7): 726-730, 735. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.07.019.
- [25] 王旨,王政通.尿 HO-1 和血清 HFABP、FGF-23 水平对慢性肾脏病患者急性肾损伤的预测及发生的 Logistic 回归分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2023,24(1): 49-51. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2023.01.013.

(收稿日期: 2023-10-02)