

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.04.003

脓毒症专题

血清 CAF、penKid 在脓毒症急性肾损伤中的表达及临床意义

李萍,王硕,王玲,王巍,王秀娟

基金项目:江苏省卫生健康委科研课题(ZD2020049)

作者单位:210000 南京医科大学第四附属医院重症医学科

通信作者:王秀娟,E-mail:wangxiujuan1024@163.com



【摘要】目的 探讨血清集聚蛋白多糖 C 端片段(CAF)、脑啡肽原 A 119-159(penKid)在脓毒症并发急性肾损伤(AKI)患者中的表达水平及临床意义。**方法** 选取 2021 年 3 月—2024 年 3 月南京医科大学第四附属医院重症医学科收治脓毒症合并 AKI 患者 109 例为合并 AKI 组,根据 AKI 分期标准分为 I 期($n=46$)、II 期($n=35$)、III 期($n=28$),患者均行肾脏代替疗法(CRRT)治疗,并根据治疗后 28 d 估计肾小球滤过率(eGFR)分为预后良好亚组($n=83$)和预后不良亚组($n=26$);于同期随机选取单纯脓毒症患者 109 例为脓毒症组。采用酶联免疫吸附法检测血清 CAF、penKid 水平,全自动生化分析仪检测血肌酐(SCr)、胱抑素 C(Cys-C),计算 eGFR;Pearson 积矩相关或 Spearman 秩相关分析血清 CAF、penKid 与肾功能指标、AKI 分期的关系;Logistic 回归分析脓毒症并发 AKI 患者预后不良影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 CAF、penKid 对预后不良的预测价值。**结果** 与脓毒症组比较,合并 AKI 组血清 CAF、penKid、SCr、Cys-C 水平升高,eGFR 水平降低($t/P=15.363/<0.001,12.104/<0.001,18.038/<0.001,19.221/<0.001,20.776/<0.001$);I 期、II 期、III 期患者血清 CAF、penKid、SCr、Cys-C 水平依次升高,eGFR 水平依次降低($F/P=95.573/<0.001,49.832/<0.001,85.548/<0.001,79.249/<0.001,421.846/<0.001$);血清 CAF、penKid 与 AKI 分期、SCr、Cys-C 呈正相关,与 eGFR 呈负相关(CAF; $r_s/P=0.762/<0.001,0.703/<0.001,0.715/<0.001,-0.771/<0.001$;penKid; $r_s/P=0.734/<0.001,0.668/<0.001,0.694/<0.001,-0.702/<0.001$);与预后良好亚组比较,预后不良亚组 AKI 分期 II、III 期比例及血清 CAF、penKid 水平升高,eGFR 水平降低($\chi^2/t/P=10.085/0.007,18.446/<0.001,11.075/<0.001,15.252/<0.001$);AKI 分期 II 期和 III 期、CAF 升高、penKid 升高是脓毒症合并 AKI 患者预后不良独立危险因素[OR(95%CI)=1.130(1.032~1.236)、1.783(1.246~2.558)、1.586(1.157~2.173)、1.533(1.127~2.085)],eGFR 升高是预后不良保护因素[OR(95%CI)=0.671(0.483~0.933)];血清 CAF、penKid 及二者联合预测脓毒症合并 AKI 患者预后不良的 AUC 分别为 0.831、0.822、0.916,二者联合优于各自单独预测价值($Z/P=1.624/0.032,1.826/0.025$)。**结论** 血清 CAF、penKid 在脓毒症合并 AKI 患者中表达上调,并与 AKI 病情程度及预后密切相关,早期联合检测可辅助临床预测预后不良发生风险。

【关键词】 脓毒症;急性肾损伤;集聚蛋白多糖 C 端片段;脑啡肽原 A119-159;预后**【中图分类号】** R631;R692**【文献标识码】** A

The expression and clinical significance of serum CAF and penKid in sepsis-induced acute kidney injury Li Ping, Wang Shuo, Wang Ling, Wang Wei, Wang Xiujuan. Department of Intensive Care Medicine, Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu, Nanjing 210000, China

Funding program: Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (ZD2020049)

Corresponding author: Wang Xiujuan, E-mail: wangxiujuan1024@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression levels and clinical significance of serum C-terminal agrin fragment (CAF) and proenkephalin a 119-159 (penKid) in patients with sepsis complicated with acute kidney injury (AKI). **Methods** A total of 109 patients with sepsis complicated with AKI admitted to the Department of Intensive Care Medicine, the Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from March 2021 to March 2024 were selected as the AKI group. According to the AKI staging criteria, they were divided into stage I ($n=46$), stage II ($n=35$) and stage III ($n=28$). All patients were treated with renal replacement therapy (CRRT). According to the estimated glomerular filtration rate (eGFR) at 28 days after treatment, they were divided into good prognosis subgroup ($n=83$) and poor prognosis subgroup ($n=26$); 109 patients with simple sepsis were randomly selected as sepsis group. Serum CAF and penKid levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, serum creatinine (SCr), cystatin C (Cys-C) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were

detected by automatic biochemical analyzer; Pearson product moment correlation or Spearman rank correlation was used to analyze the relationship between serum CAF, penKid and renal function index, AKI stage; logistic regression analysis was used to analyze the adverse prognostic factors in patients with sepsis complicated with AKI; the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum CAF and penKid for poor prognosis. **Results** Compared with the sepsis group, the levels of serum CAF and penKid, SCr and Cys-C in the AKI group were increased, and the level of eGFR was decreased ($t/P = 15.363 / < 0.001, 12.104 / < 0.001, 18.038 / < 0.001, 19.221 / < 0.001, 20.776 / < 0.001$). The levels of serum CAF and penKid in patients with stage I, stage II and stage III increased in turn, the levels of SCr and Cys-C increased in turn, and the levels of eGFR decreased in turn, the differences were statistically significant ($F/P = 95.573 / < 0.001, 49.832 / < 0.001, 85.548 / < 0.001, 79.249 / < 0.001, 421.846 / < 0.001$). Serum CAF and penKid were positively correlated with AKI stage, positively correlated with SCr and Cys-C, and negatively correlated with eGFR (CAF: $r_s/P = 0.762 / < 0.001, 0.703 / < 0.001, 0.715 / < 0.001, -0.771 / < 0.001$; penKid: $r_s/P = 0.734 / < 0.001, 0.668 / < 0.001, 0.694 / < 0.001, -0.702 / < 0.001$). Compared with the good prognosis subgroup, the proportion of AKI stage II and stage III, the levels of serum CAF and penKid in the poor prognosis subgroup were increased, and the levels of eGFR was decreased ($\chi^2/t/P = 10.085 / 0.007, 18.446 / < 0.001, 11.075 / < 0.001, 15.252 / < 0.001$). AKI stage II and stage III, elevated CAF, elevated penKid were independent risk factors for poor prognosis in patients with sepsis and AKI [$OR(95\% CI) = 1.130(1.032 - 1.236), 1.783(1.246 - 2.558), 1.586(1.157 - 2.173), 1.533(1.127 - 2.085)$], elevated eGFR was a protective factor for poor prognosis [$OR(95\% CI) = 0.671(0.483 - 0.933)$]; The AUC of serum CAF, penKid and their combination in predicting the poor prognosis of sepsis patients with AKI were 0.831, 0.822 and 0.916, respectively. The combination of the two was superior to their respective predictive values ($Z = 1.624, 1.826, P = 0.032, 0.025$). **Conclusion** The expression of serum CAF and penKid is up-regulated in patients with sepsis complicated with AKI, and is closely related to the severity and prognosis of AKI. Early combined detection can assist clinical prediction of the risk of poor prognosis.

【Key words】 Sepsis; Acute kidney injury; C-terminal agrin fragment; Proenkephalin a 119-159; Prognosis

脓毒症是机体在大量炎性刺激下应对感染反应失调所致的严重器官功能障碍综合征,全球每年有超 1 800 万患者^[1-2]。急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是脓毒症最常见并发症,为患者死亡和预后不良的主要因素,连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 后大部分幸存者肾功能无法恢复至正常^[3]。集聚蛋白多糖 C 端片段 (C-terminal agrin fragment, CAF) 是集聚蛋白多糖 (agrin) 在胰蛋白酶水解下的代谢产物,主要分布在肾脏组织,肾小球损伤可致 CAF 清除障碍而在体内蓄积,CAF 异常升高可预测肾损伤^[4]。脑啡肽原 A119-159 (proenkephalin a 119-159, penKid) 是编码基因主要在肾脏和心脏等器官组织中表达的稳定肽,作为肾功能高度特异性标志物可预测健康人慢性肾脏病发生风险^[5]。既往研究已初步证实 CAF、penKid 对 AKI 有诊断价值,但与 AKI 患者肾功能转归关系的报道相对较少^[4,6]。本研究旨在探讨 CAF、penKid 与脓毒症患者 AKI 病情程度及肾功能转归的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 3 月—2024 年 3 月南京医科大学第四附属医院重症医学科收治脓毒症合并 AKI 患者 109 例为合并 AKI 组,男 67 例,女 42 例;年龄 55 ~ 79 (63.49 ± 5.25) 岁;体质指数 (BMI) 21 ~

28 (23.15 ± 1.78) kg/m²;基础疾病史:高血压史 22 例,糖尿病史 15 例;脓毒症病程 0.5 h ~ 6 d (2.65 ± 0.83) d;感染部位:呼吸系统 43 例,泌尿系统 34 例,腹腔 20 例,循环系统 10 例,血液系统 2 例;脓毒症分级:脓毒症 69 例,严重脓毒症 33 例,脓毒症休克 7 例。选取同期单纯脓毒症患者 109 例为脓毒症组,男 73 例,女 36 例;年龄 53 ~ 78 (62.08 ± 4.87) 岁;BMI 22 ~ 26 (22.73 ± 1.51) kg/m²;基础疾病:高血压史 18 例,糖尿病史 17 例。2 组性别、年龄、BMI、基础疾病史比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得医院伦理委员会批准 (2021011906),患者或家属知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①脓毒症符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 (2018)》^[7] 中的诊断标准;②AKI 符合《KDIGO 急性肾损伤临床实践指南》^[8] 中的诊断标准;③年龄 ≥ 18 岁;④ICU 住院时间 ≥ 24 h;⑤患者临床资料完整。(2) 排除标准:①心脏功能不全及肝功能障碍者;②既往存在慢性肾脏疾病史;③肾小球坏死、肾血管疾病等非感染因素所致的 AKI 者,或者造影剂肾病等相关药物所致肾脏损害者;④急、慢性炎性反应性疾病患者;⑤自身免疫性疾病患者;⑥入院 28 d 内死亡患者;⑦近期服用过肾毒性药物或免疫抑制剂患者;⑧恶性肿瘤及精神疾病患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 CAF、penKid 水平检测:采集患者入院治疗前空腹肘静脉血 5 ml,离心留取血清置于 -80℃ 冰箱中保存。采用酶联免疫吸附法检测血清 CAF、penKid 水平,检测仪器为上海美谷分子仪器有限公司提供的 SpectraMax® iD5 多功能酶标仪,人 penKid 酶联免疫吸附试剂盒(货号:XEY-34254)由上海欣维宇生物科技有限公司提供,人 CAF 酶联免疫吸附试剂盒(货号:EH4820)由武汉菲恩生物科技有限公司提供,在室温下严格按照试剂盒说明书进行相关操作。

1.3.2 肾功能相关指标检测:采集患者入院治疗前外周血 5 ml,离心留取血清置于 -80℃ 冰箱中保存。采用日本日立 7170 型全自动生化分析仪及其配套试剂盒检测肾功能相关指标,血肌酐(serum creatinine, SCr)采用酶法检测,胱抑素 C(cystatin C, Cys-C)采用乳胶增强免疫比浊法检测,并基于上述指标计算估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。

1.3.3 AKI 分期:根据 AKI 病情,脓毒症合并 AKI 患者分为 I 期 46 例,II 期 35 例,III 期 28 例。分期标准^[9]:(1)I 期。SCr 升高至基线值的 1.5 ~ 1.9 倍,或者连续 6 ~ 12 h 内尿量 < 0.5 ml · kg⁻¹ · h⁻¹。(2)II 期。SCr 升高至基线值的 2.0 ~ 2.9 倍,或者连续 12 h 以上尿量 < 0.5 ml · kg⁻¹ · h⁻¹。(3)III 期。SCr 升高至基线值的 3 倍以上,或者连续 24 h 尿量 < 0.3 ml · kg⁻¹ · h⁻¹,或者连续 12 h 无尿状态。

1.3.4 肾功能转归判断标准及分组:肾功能转归判断标准^[10]:(1)肾功能恢复良好。eGFR ≥ 90 ml · min⁻¹ · 1.73 m⁻²,或者 eGFR 在 15 ~ 90 ml · min⁻¹ · 1.73 m⁻² 但无需 CRRT。(2)肾功能恢复不良。eGFR ≤

15 ml · min⁻¹ · 1.73 m⁻²。患者出院后通过电话或门诊等方式随访,随访内容包括肾功能指标检测等,所有患者均至少随访 28 d,根据肾功能转归情况分为预后良好亚组 83 例、预后不良亚组 26 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组比较用成组 *t* 检验,多组比较用单因素方差分析,进一步两两比较用 Dunnett-*t* 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;相关性分析用 Pearson 积矩相关或 Spearman 秩相关;脓毒症合并 AKI 患者预后不良影响因素采用二元 Logistic 回归分析;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线并计算曲线下面积(area under curve, AUC)评价血清 CAF、penKid 水平预测脓毒症合并 AKI 患者预后不良价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者血清 CAF、penKid 水平及肾功能指标比较 与脓毒症组比较,合并 AKI 组血清 CAF、penKid、SCr、Cys-C 水平升高,eGFR 水平降低(*P* < 0.01),见表 1。

2.2 合并 AKI 组不同分期患者血清 CAF、penKid 水平及肾功能指标比较 血清 CAF、penKid、SCr、Cys-C 水平 I 期 < II 期 < III 期,eGFR 水平 I 期 > II 期 > III 期,差异均有统计学意义(*P* < 0.01),见表 2。

2.3 血清 CAF、penKid 与 AKI 分期及肾功能指标的相关性 脓毒症合并 AKI 患者血清 CAF、penKid 与 AKI 分期、肾功能相关指标 SCr、Cys-C 呈正相关,与 eGFR 呈负相关(*P* < 0.01),见表 3。

表 1 合并 AKI 组与脓毒症组患者血清 CAF、penKid 水平及肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum CAF, penKid levels and renal function indicators between sepsis patients with AKI and without AKI

组别	例数	CAF(μg/L)	penKid(μg/L)	SCr(μmol/L)	Cys-C(mg/L)	eGFR(ml · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²)
脓毒症组	109	0.64 ± 0.22	2.04 ± 0.62	113.25 ± 28.49	1.35 ± 0.44	73.45 ± 11.98
合并 AKI 组	109	1.13 ± 0.25	3.15 ± 0.73	189.23 ± 33.51	2.59 ± 0.51	41.62 ± 10.59
<i>t</i> 值		15.363	12.104	18.038	19.221	20.776
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 合并 AKI 组不同分期患者血清 CAF、penKid 水平及肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum CAF, penKid levels and renal function indicators among different AKI stages in sepsis patients

组别	例数	CAF(μg/L)	penKid(μg/L)	SCr(μmol/L)	Cys-C(mg/L)	eGFR(ml · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²)
I 期	46	0.77 ± 0.24	2.51 ± 0.64	146.12 ± 32.07	1.86 ± 0.49	59.63 ± 6.18
II 期	35	1.21 ± 0.26	3.07 ± 0.76	191.31 ± 36.85	2.83 ± 0.57	35.08 ± 5.79
III 期	28	1.61 ± 0.28	4.29 ± 0.88	257.46 ± 39.14	3.49 ± 0.64	20.21 ± 5.50
<i>F</i> 值		95.573	49.832	85.548	79.249	421.846
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 合并 AKI 组患者血清 CAF、penKid 与 AKI 分期及肾功能指标的相关性

Tab. 3 Correlation between serum CAF, penKid levels with AKI stages and renal function indicators in sepsis patients with AKI

指 标	CAF		penKid	
	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值
AKI 分期	0.762	<0.001	0.734	<0.001
SCr	0.703	<0.001	0.668	<0.001
Cys-C	0.715	<0.001	0.694	<0.001
eGFR	-0.771	<0.001	-0.702	<0.001

2.4 脓毒症合并 AKI 不同预后患者临床资料比较
与预后良好亚组比较,预后不良亚组 AKI 分期 II、III 期比例及血清 CAF、penKid 水平升高, eGFR 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

2.5 多因素 Logistic 回归模型分析脓毒症合并 AKI 患者预后不良的影响因素 以脓毒症合并 AKI 患者预后不良为因变量(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:AKI 分期 II 期、III 期及 CAF 升

高、penKid 升高是脓毒症合并 AKI 患者预后不良独立危险因素, eGFR 升高是预后不良保护因素 ($P < 0.01$),见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归模型分析脓毒症合并 AKI 患者预后不良的影响因素

Tab. 5 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in sepsis-induced AKI patients

指 标	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
AKI 分期 II 期	0.122	0.046	7.034	0.002	1.130	1.032 ~ 1.236
AKI 分期 III 期	0.579	0.183	10.010	<0.001	1.783	1.246 ~ 2.558
CAF 升高	0.461	0.161	8.199	0.001	1.586	1.157 ~ 2.173
penKid 升高	0.427	0.157	7.397	0.002	1.533	1.127 ~ 2.085
eGFR 升高	-0.399	0.168	5.641	0.006	0.671	0.483 ~ 0.933

2.6 血清 CAF、penKid 预测脓毒症合并 AKI 患者预后不良的价值 绘制血清 CAF、penKid 预测脓毒症合并 AKI 患者预后不良价值的 ROC 曲线,并计算 AUC,结果显示:血清 CAF、penKid 及二者联合预测脓毒症合并 AKI 患者预后不良的 AUC 分别为 0.831、0.822、0.916,二者联合优于各自单独预测 ($Z/P = 1.624/0.032$ 、 $1.826/0.025$),见表 6、图 1。

表 4 脓毒症合并 AKI 不同预后患者临床资料比较

Tab. 4 Comparison of clinical characteristics between sepsis-induced AKI patients with different prognoses

项 目		预后良好亚组 ($n=83$)	预后不良亚组 ($n=26$)	χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	55(66.27)	12(46.15)	3.381	0.066
	女	28(33.73)	14(53.85)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		63.21 \pm 5.08	64.37 \pm 5.46	1.003	0.321
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)		22.99 \pm 1.73	23.65 \pm 1.82	1.679	0.097
基础疾病史[例(%)]	高血压史	15(18.07)	7(26.92)	0.963	0.327
	糖尿病史	11(13.25)	4(15.38)	-	0.752*
脓毒症病程($\bar{x} \pm s$, d)		2.60 \pm 0.81	2.79 \pm 0.88	1.023	0.309
脓毒症感染部位[例(%)]	呼吸系统	32(38.55)	11(44.00)	0.795	0.939
	泌尿系统	26(31.33)	8(32.00)		
	腹腔	15(18.07)	5(20.00)		
	循环系统	8(9.64)	2(4.00)		
	血液系统	2(2.41)	0		
脓毒症分级[例(%)]	脓毒症	54(66.67)	15(53.57)	2.013	0.366
	严重脓毒症	23(28.40)	10(35.71)		
	脓毒症休克	4(4.94)	3(10.71)		
机械通气[例(%)]		49(59.04)	17(65.38)	0.334	0.563
AKI 分期[例(%)]	I 期	42(50.60)	4(15.38)	10.085	0.007
	II 期	23(27.71)	12(46.15)		
	III 期	18(21.69)	10(38.46)		
SOFA 评分($\bar{x} \pm s$, 分)		5.13 \pm 1.08	5.57 \pm 1.17	1.782	0.078
APACHE II ($\bar{x} \pm s$, 分)		22.04 \pm 6.11	23.95 \pm 6.90	1.351	0.180
CAF($\bar{x} \pm s$, μ g/L)		0.87 \pm 0.24	1.94 \pm 0.31	18.446	<0.001
penKid($\bar{x} \pm s$, μ g/L)		2.73 \pm 0.65	4.49 \pm 0.87	11.075	<0.001
SCr($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)		187.33 \pm 30.79	195.29 \pm 36.02	1.104	2.272
Cys-C($\bar{x} \pm s$, mg/L)		2.55 \pm 0.43	2.73 \pm 0.56	1.726	0.087
eGFR($\bar{x} \pm s$, ml \cdot min ⁻¹ \cdot 1.73 m ⁻²)		47.97 \pm 8.02	21.36 \pm 6.87	15.252	<0.001

注: * 采用 Fisher 确切概率法。

表 6 血清 CAF、penKid 对脓毒症合并 AKI 患者预后不良的预测价值

Tab. 6 Predictive value of serum CAF and penKid for poor prognosis in sepsis-induced AKI patients

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
CAF	1.54 μg/L	0.831	0.761 ~ 0.892	0.779	0.798	0.577
penKid	3.68 μg/L	0.822	0.749 ~ 0.876	0.924	0.605	0.539
二者联合		0.916	0.853 ~ 0.961	0.847	0.939	0.786

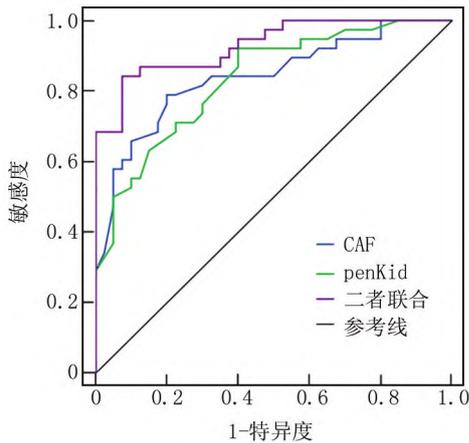


图 1 血清 CAF、penKid 预测脓毒症合并 AKI 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of serum CAF and penKid for predicting poor prognosis in sepsis-induced AKI patients

3 讨论

肾脏是脓毒症最易受累的靶器官, AKI 是脓毒症最常见并发症, 据统计, 约 40% 的脓毒症患者会发生 AKI^[11]。AKI 病情进展迅速, 控制不及时会加剧肾功能恶化而进展为急性肾衰竭, 延长患者住院时间, 增加死亡风险。相较于单纯脓毒症患者, 合并 AKI 的脓毒症患者死亡风险增加 3 ~ 5 倍^[12-13]。准确评估 AKI 患者肾功能病情进展, 是临床制定针对性诊疗方案的关键。肾脏超声可检查肾脏大小、形态及血流, 但评估肾损伤程度有局限性, 肾动脉造影可显示肾供血和肾动脉狭窄状况, 但需血管插管, 不适用于肾功能损害患者。肾组织活检是辅助评估肾功能损伤程度的常见手段, 但有创伤性且重复性较差, 患者依从性低^[2]。SCr 增加或尿量减少可评估肾损伤, 但 SCr 有滞后性, 只在肾功能丧失 50% 以上时才上调, 对肾损伤敏感度较差, 而少尿不是 AKI 的特异性指标^[14]。

CAF 是一种蛋白多糖, 表达基因位于人第 15 号染色体, 作为肾小球基底膜和细胞外基质重要组成部分, 在肾组织中大量表达, 并经肾小球滤过后在肾小管近

端小管经受体介导的胞吞作用被重吸收, 最后通过靶向溶酶体降解作用清除。肾损伤导致肾小球滤过率降低, 肾代谢能力降低, CAF 重吸收障碍而在外周血中表达上调, 是反映肾损伤敏感性指标^[15]。Steubl 等^[16]发现, 肾移植患者血清 CAF 比 SCr 更快反映肾功能损害。Steubl 等^[17]也发现腹膜透析患者 CAF 浓度与残余肾功能相关。CAF 表达上调还介导了老年心力衰竭患者肾损伤发病过程, 并可预测肾损伤发生风险^[4]。本研究发现, 血清 CAF 表达上调参与了脓毒症患者 AKI 发生过程, 并与肾功能指标密切相关, 提示脓毒症患者 CAF 表达上调可提示肾损伤过程, 推测可能是因为脓毒症过程中肿瘤坏死因子- α 、白介素-1 β 等炎性介质大量释放, 损伤血管内皮细胞, 血管收缩和舒张功能障碍, 血流动力学不稳定, 肾小管上皮细胞缺血坏死, 细胞内降解的 CAF 通过细胞膜裂口释放入血^[18], 同时微循环衰竭导致肾小球滤过功能障碍, 损伤肾小球基底膜, 肾脏因为重吸收障碍而使血液中 CAF 清除减少^[19]。本研究还发现肾功能损伤越严重的患者 CAF 表达水平越高, 肾功能损伤严重的患者肾小球滤过率下降显著, 释放入血的 CAF 越多。

penKid 是一种小分子肽, 表达基因位于人第 10 号染色体, 血浆 penKid 表达上调可致机体血压降低而使肾灌注减少, 加速肾损伤, penKid 不受全身炎症反应等非肾脏因素影响, 是反映肾小球滤过功能的特异性指标^[20-21]。一项多中心随机试验显示^[22], penKid 可作为监测 CRRT 期间肾功能恢复的生物标志物。penKid 可在 SCr 升高之前识别 AKI, 提早预测肾脏疾病恶化风险^[23]。本研究发现, 血清 penKid 表达上调可能参与了脓毒症患者 AKI 发生过程, 其原因可能是脓毒症患者全身炎症反应导致血管扩张和血管通透性增加, 机体有效循环血容量减少, 肾灌注不足而致 AKI, 肾小球滤过率下降导致肾排泄功能受损, 肾脏重吸收障碍使血液中 penKid 清除减少, 肾功能损伤越显著, 肾脏重吸收障碍越严重, 血液中 penKid 清除越少, 并积聚更多^[19]。结果也显示血清 penKid 可反映 AKI 病情程度, penKid 表达上调可抑制肾脏组织中白介素-17 和谷胱甘肽等信号通路相关基因表达, 加重肾小管病理性损伤而促使肾小管细胞凋亡, 加速肾损伤^[3]。

本研究还发现, 血清 CAF、penKid 可预测脓毒症合并 AKI 患者 28 d 后肾功能转归, 根据相关指标构建的联合模型能明显提高预测效能, 提示临床通过检测血清 CAF、penKid 水平有助于早期预测预后, 进而通过调整治疗方案为患者提供更具个性化的精准诊疗方案, 改善患者预后。

4 结 论

综上所述,血清 CAF、penKid 表达上调介导了脓毒症患者 AKI 发病过程,并与 AKI 病情程度密切相关,早期联合检测可预测患者肾功能恢复情况,从而指导临床实践。本研究病例来源于单一中心且样本量相对较少,限制了结果的外推性,因此对结果的解释需谨慎,需扩大样本量开展前瞻性的多中心队列研究进一步检验。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李萍:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王硕:实施研究过程,资料搜集整理;王玲:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;王巍:进行统计学分析;王秀娟:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] Liu D, Huang SY, Sun JH, et al. Sepsis-induced immunosuppression: Mechanisms, diagnosis and current treatment options[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1):56. DOI: 10.1186/s40779-022-00422-y.
- [2] 李志丹, 杨璐瑜, 曹松, 等. 血清 HMGB1、TIMP-2 水平与脓毒症急性肾损伤预后相关性研究[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2024, 19(7):892-895. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2024.07.012.
- [3] 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.
- [4] 王德国, 赵春梅, 王安才, 等. 血清集聚蛋白 C 末端片段水平在老年心力衰竭并发肾损伤患者中的临床意义[J]. *中国急救医学*, 2019, 39(7):629-632. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2019.07.004.
- [5] 赵亮, 李沁鹏, 江涛, 等. 血清 penKid、IGFBP7 对重度烧伤患者急性肾损伤的预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(3):340-345. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.03.016.
- [6] Rosenqvist M, Bronton K, Hartmann O, et al. Proenkephalin A 119-159 (penKid) - a novel biomarker for acute kidney injury in sepsis: An observational study[J]. *BMC Emerg Med*, 2019, 19(1):75. DOI: 10.1186/s12873-019-0283-9.
- [7] 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. *感染、炎症、修复*, 2019, 20(1):3-22. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2019.01.001.
- [8] 王海燕. KDIGO 急性肾损伤临床实践指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1202-1208.
- [9] 蔡雅丽, 张伟峰, 康淑琴, 等. 尿肝型脂肪酸结合蛋白对新生儿窒息后急性肾损伤的临床价值[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2021, 41(6):1059-1062. DOI: 10.3760/cma.j.cn431460-20210319-00026.
- [10] 张阳扬, 吴梦迪, 陈冬梅. 脓毒症相关急性肾损伤患者血清 SIRT1、CCL3 表达水平与肾功能转归的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(17):2151-2155. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.17.022.
- [11] 史东剑, 赵大铭, 张坤. 脓毒症相关急性肾损伤患者血清 NLRP3、IL-17 表达水平与肾功能、肾脏预后的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(6):1007-1010,1014. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2024.06.005.
- [12] 孟茜茜, 李岩, 张春媚, 等. 脓毒症相关急性肾损伤早期诊断及预后评估标志物的研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2024, 28(2):238-241. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2024.02.026.
- [13] Guo J, Wang R, Min F. Ginsenoside Rg1 ameliorates sepsis-induced acute kidney injury by inhibiting ferroptosis in renal tubular epithelial cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 112(5):1065-1077. DOI: 10.1002/JLB.1A0422-211R.
- [14] 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. DOI: 10.1038/s41581-021-00489-1.
- [15] Qaisar R, Karim A, Iqbal MS, et al. Tracking the plasma C-terminal agrin fragment as a biomarker of neuromuscular decline in 18- to 87-year-old men[J]. *Mol Diagn Ther*, 2024, 28(5):611-620. DOI: 10.1007/s40291-024-00724-y.
- [16] Steubl D, Vogel A, Hettwer S, et al. Early postoperative C-terminal agrin fragment (CAF) serum levels predict graft loss and proteinuria in renal transplant recipients[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(1):63-72. DOI: 10.1515/cclm-2015-0369.
- [17] Steubl D, Hettwer S, Dahinden P, et al. C-terminal agrin fragment (CAF) as a serum biomarker for residual renal function in peritoneal dialysis patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(2):391-396. DOI: 10.1007/s11255-014-0852-5.
- [18] Fan Z, Jiang J, Xiao C, et al. Construction and validation of prognostic models in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury: Interpretable machine learning approach[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):406. DOI: 10.1186/s12967-023-04205-4.
- [19] Manrique-Caballero CL, Del Rio-Pertuz G, Gomez H. Sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Crit Care Clin*, 2021, 37(2):279-301. DOI: 10.1016/j.ccc.2020.11.010.
- [20] Cobb J, Szczesna K, Schulze A, et al. Proenkephalin A 119-159 (penKid) - a novel biomarker and its quantification on the Nexus IB10 POC system for assessing kidney function[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2023, 61(7):e121-e125. DOI: 10.1515/cclm-2022-1187.
- [21] Depret F, Hollinger A, Cariou A, et al. Incidence and outcome of subclinical acute kidney injury using penkid in critically ill patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(6):822-829. DOI: 10.1164/rccm.201910-1950OC.
- [22] Von Groote T, Albert F, Meersch M, et al. Evaluation of proenkephalin A 119-159 for liberation from renal replacement therapy: An external, multicenter pilot study in critically ill patients with acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1):276. DOI: 10.1186/s13054-023-04556-w.
- [23] 任婷, 裴红红, 杜工亮, 等. Proenkephalin A 119-159 (penKid) 与急性肾损伤的关系研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2021, 21(26):137-139. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2021.26.048.

(收稿日期:2024-11-27)