

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.005

脓毒症专题

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 28 d 内预后的关系

马丽,王成立,李刚,何明森



基金项目: 陕西省卫生健康科研基金项目(2021B094)

作者单位: 723000 陕西汉中,西安交通大学医学院附属三二〇一医院重症医学科

通信作者: 马丽, E-mail: malili4927@163.com

【摘要】目的 探究脓毒症急性肾损伤(AKI)患者血清长链非编码 RNA 结直肠肿瘤差异表达基因(lncRNA CRNDE)和沉默信息调节因子 1(SIRT1)水平与 AKI 分期及 28 d 内预后的关系。方法 选取 2021 年 2 月—2024 年 7 月西安交通大学医学院附属三二〇一医院重症医学科收治的脓毒症 AKI 患者 102 例为脓毒症 AKI 组、单纯脓毒症患者 93 例为脓毒症组,另选取同期医院健康体检者 102 例为健康对照组。脓毒症 AKI 组患者根据 AKI 分期标准分为 I 期 23 例、II 期 43 例、III 期 36 例;又根据 28 d 生存情况分为生存亚组 81 例和死亡亚组 21 例。收集入院时受试者临床资料并检测血清肾损伤指标[胱抑素 C(Cys-C)、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肾损伤分子-1(KIM-1)],对脓毒症 AKI 组和脓毒症组患者进行急性生理学与慢性健康状况 II(APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分,荧光定量 PCR 和酶联免疫吸附法分别检测血清 lncRNA CRNDE 和 SIRT1 水平;Pearson 法分析脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分、肾损伤指标的相关性;Cox 回归分析脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平预测脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的价值。结果 与健康对照组比较,脓毒症组心率、Cys-C 显著升高($P < 0.05$),脓毒症 AKI 组心率、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 显著升高($P < 0.05$);与脓毒症组比较,脓毒症 AKI 组 APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 显著升高($P < 0.05$)。健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组血清 lncRNA CRNDE 水平依次升高, SIRT1 水平依次降低($F/P = 2\ 222.437 / < 0.001, 257.866 / < 0.001$)。I 期、II 期、III 期脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE 水平依次升高, SIRT1 水平依次降低($F/P = 126.602 / < 0.001, 117.367 / < 0.001$)。脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE 水平与 SIRT1 呈负相关($r/P = -0.605 / < 0.001$),与 APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 呈正相关($r/P = 0.542 / < 0.001, 0.503 / < 0.001, 0.489 / < 0.001, 0.471 / < 0.001, 0.425 / < 0.001, 0.413 / < 0.001, 0.538 / < 0.001$);血清 SIRT1 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 呈负相关($r/P = -0.526 / < 0.001, -0.514 / < 0.001, -0.505 / < 0.001, -0.493 / < 0.001, -0.481 / < 0.001, -0.429 / < 0.001, -0.519 / < 0.001$)。与生存亚组比较,死亡亚组 APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1、lncRNA CRNDE 显著升高, SIRT1 显著降低($t/P = 7.356 / < 0.001, 12.000 / < 0.001, 33.798 / < 0.001, 7.028 / < 0.001, 8.183 / < 0.001, 5.065 / < 0.001, 8.820 / < 0.001, 19.668 / < 0.001, 10.988 / < 0.001$)。APACHE II 评分高、SOFA 评分高、Cys-C 高、SCr 高、BUN 高、NGAL 高、KIM-1 高、lncRNA CRNDE 高均是脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的独立危险因素[OR(95%CI) = 1.998(1.147 ~ 3.479)、1.868(1.142 ~ 3.056)、2.016(1.115 ~ 3.643)、1.685(1.143 ~ 2.485)、1.960(1.208 ~ 3.181)、2.237(1.176 ~ 4.254)、2.113(1.209 ~ 3.694)、2.601(1.336 ~ 5.065)], SIRT1 高是独立保护因素[OR(95%CI) = 0.442(0.279 ~ 0.700)]。血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 及两者联合预测脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.787、0.816、0.905,两者联合预测的 AUC 显著高于单独预测($Z/P = 1.758 / < 0.001, 1.431 / < 0.001$)。结论 脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE 呈高表达, SIRT1 呈低表达,二者与 AKI 分期、肾损伤指标及 28 d 内预后相关,可帮助预测 28 d 内死亡情况。

【关键词】 脓毒症急性肾损伤;长链非编码 RNA 结直肠肿瘤差异表达基因;沉默信息调节因子 1;急性肾损伤分期;预后

【中图分类号】 R631;R692

【文献标识码】 A

Relationship between serum lncRNA CRNDE and SIRT1 mRNA levels and stage of acute kidney injury and prognosis within 28 days in patients with sepsis acute kidney injury Ma Li, Wang Chengli, Li Gang, He Mingsen. Department of Critical Care Medicine, 3201 Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Shaanxi, Hanzhong 723000, China

Funding program: Shaanxi Provincial Hygiene and Health Research Fund Project (2021B094)

Corresponding author: Ma Li, E-mail: malili4927@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum long non coding RNA colorectal neoplasia differentially expressed gene (lncRNA CRNDE) and silencing information regulator 1 (SIRT1) levels and the stage of AKI and prognosis within 28 days in patients with sepsis acute kidney injury (AKI). **Methods** From February 2021 to July 2024, 102 patients with sepsis AKI admitted to the Department of Critical Care Medicine, 3201 Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University School of Medicine were selected as the sepsis AKI group, 93 patients with simple sepsis as the sepsis group, another 102 patients who underwent health checkups in hospitals during the same period were selected as the healthy control group. According to the AKI staging criteria, the patients with sepsis AKI group were divided into: 23 cases AKI stage I, 43 cases AKI stage II and 36 cases AKI stage III. According to the 28-day survival of patients with sepsis AKI, they were divided into survival subgroup 81 cases (survived within 28 days) and death subgroup 21 cases (died within 28 days). The clinical data of the subjects at admission were collected and the serum kidney injury indicators [cystatin C (Cys-C), creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), neutrophil-gelatinase-associated lipid carrier protein (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1)] were detected. Acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score and sequential organ failure assessment (SOFA) score at admission were performed in sepsis AKI group and sepsis group. Serum lncRNA CRNDE and SIRT1 levels were detected by fluorescence quantitative PCR and enzyme-linked immunosorbent assay, respectively. The correlation of serum lncRNA CRNDE and SIRT1 levels with APACHE II score, SOFA score and kidney injury indicators in patients with sepsis AKI was analyzed by Pearson method. Cox regression analysis was performed to analyze the influencing factors of death within 28 days in patients with sepsis AKI. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of serum lncRNA CRNDE and SIRT1 levels in predicting death within 28 days in patients with sepsis AKI. **Results** Compared with healthy control group, heart rate and Cys-C in sepsis group were significantly increased ($t/P=15.929/<0.001$, $9.070/<0.001$), and heart rate, Cys-C, SCr, BUN, NGAL and KIM-1 in sepsis AKI group were significantly increased ($t/P=16.577/<0.001$, $58.367/<0.001$, $74.060/<0.001$, $31.215/<0.001$, $37.756/<0.001$, $30.060/<0.001$); compared with sepsis group, APACHE II score, SOFA score, Cys-C, SCr, BUN, NGAL and KIM-1 in sepsis AKI group were significantly increased ($t/P=14.009/<0.001$, $14.997/<0.001$, $54.223/<0.001$, $68.920/<0.001$, $29.031/<0.001$, $34.946/<0.001$, $28.389/<0.001$). Serum lncRNA CRNDE levels in healthy control group, sepsis group and sepsis AKI group were increased successively, and serum SIRT1 levels were decreased successively ($F/P=222.437/<0.001$, $257.866/<0.001$). Serum lncRNA CRNDE levels in patients with AKI stage I, AKI stage II and AKI stage III were increased successively, while SIRT1 levels were decreased successively ($F/P=126.602/<0.001$, $117.367/<0.001$). Serum lncRNA CRNDE levels in patients with sepsis AKI was negatively correlated with SIRT1 ($r/P=-0.605/<0.001$), and positively correlated with APACHE II score, SOFA score, Cys-C, SCr, BUN, NGAL and KIM-1 ($r/P=0.542/<0.001$, $0.503/<0.001$, $0.489/<0.001$, $0.471/<0.001$, $0.425/<0.001$, $0.413/<0.001$, $0.538/<0.001$); serum SIRT1 levels was negatively correlated with APACHE II score, SOFA score, Cys-C, SCr, BUN, NGAL and KIM-1 ($r/P=-0.526/<0.001$, $-0.514/<0.001$, $-0.505/<0.001$, $-0.493/<0.001$, $-0.481/<0.001$, $-0.429/<0.001$, $-0.519/<0.001$). Compared with survival subgroup, APACHE II score, SOFA score, Cys-C, SCr, BUN, NGAL, KIM-1 and lncRNA CRNDE in death subgroup were significantly increased, while SIRT1 was significantly decreased ($t/P=7.356/<0.001$, $12.000/<0.001$, $33.798/<0.001$, $7.028/<0.001$, $8.183/<0.001$, $5.065/<0.001$, $8.820/<0.001$, $19.668/<0.001$, $10.988/<0.001$). High APACHE II score, high SOFA score, high Cys-C, high SCr, high BUN, high NGAL, high KIM-1 and high lncRNA CRNDE were all independent risk factors for death within 28 days in patients with sepsis AKI, and high SIRT1 was independent protective factor [$OR(95\% CI)=1.998 (1.147-3.479)$, $1.868 (1.142-3.056)$, $2.016 (1.115-3.643)$, $1.685 (1.143-2.485)$, $1.960 (1.208-3.181)$, $2.237 (1.176-4.254)$, $2.113 (1.209-3.694)$, $2.601 (1.336-5.065)$, $0.442 (0.279-0.700)$]. The area under curve (AUC) of serum lncRNA CRNDE, SIRT1 and their combination in predicting death within 28 days in patients with sepsis AKI were 0.787, 0.816 and 0.905, respectively, the AUC predicted by the combination of the two was significantly higher than that predicted by lncRNA CRNDE and SIRT1 alone ($Z=1.758$, 1.431 , all $P<0.001$). **Conclusion** Serum lncRNA CRNDE expression was high and SIRT1 expression was low in patients with sepsis AKI, both of which were correlated with the stage of AKI, kidney injury indicators and prognosis within 28 days, and could help predict death within 28 days.

【Key words】 Sepsis acute kidney injury; Long non coding RNA colorectal neoplasia differentially expressed gene; Silencing information regulator 1; Stage of acute kidney injury; Prognosis

脓毒症作为全身炎症反应综合征能引发休克和器官功能障碍甚至衰竭^[1]。急性肾损伤(acute kidney

injury, AKI)是脓毒症发展过程中最常见和最严重的并发症之一,表现为肾功能迅速恶化,肾小管上皮细胞

受损以及肾脏中炎性细胞因子的积累,并伴有多器官功能障碍综合征,具有较高的病死率^[2-3]。寻找敏感度和特异度高的生物标志物对 AKI 的早期诊断具有重要意义。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) 已被发现参与脓毒症的发生和发展^[4]。lncRNA 结直肠癌肿瘤差异表达基因(colorectal neoplasia differentially expressed gene, CRNDE) 最初被认为是结直肠癌中的 lncRNA,后发现在多种肿瘤中异常表达。其中 lncRNA CRNDE 的异常表达与炎性反应和细胞凋亡有关,且 lncRNA CRNDE 可通过调节炎性反应和心肌细胞凋亡参与脓毒症的发生发展^[5]。沉默信息调节因子 1(silencing information regulator 1, SIRT1) 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性脱乙酰酶,可参与机体的炎性反应、氧化应激等调节过程,SIRT1 参与调节脓毒症引起的炎性反应,激活 SIRT1 可减轻脓毒症引起的 AKI^[6]。然而 lncRNA CRNDE、SIRT1 是否影响脓毒症 AKI 患者病情程度及预后尚不清楚。故本研究探究脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 与病情严重程度和预后的相关性,以期改善脓毒症 AKI 患者预后生存提供方法,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 2 月—2024 年 7 月西安交通大学医学院附属三二〇一医院重症医学科收治的脓毒症 AKI 患者 102 例为脓毒症 AKI 组,男 61 例,女 41 例,年龄 42~77 (57.26±7.18) 岁;单纯脓毒症患者 93 例为脓毒症组,男 53 例,女 40 例,年龄 40~76 (56.98±6.83) 岁。脓毒症 AKI 组根据 AKI 分期标准^[7]分为:Ⅰ期 23 例、Ⅱ期 43 例、Ⅲ期 36 例;根据脓毒症 AKI 患者 28 d 生存情况分为生存亚组 81 例(28 d 内存活)和死亡亚组 21 例(28 d 内死亡)。另选取同期医院健康体检者 102 例为健康对照组,男 58 例,女 44 例,年龄 40~74 (56.81±7.03) 岁。本研究已经获得医院伦理委员会批准(LLSC-KYLW-2021-002),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合脓毒症的诊断标准^[7];②符合 AKI 的诊断标准^[8];③年龄>18 岁;④患者的临床资料完整。(2) 排除标准:①入院后 72 h 内死亡;②近 2 周内使用过肾毒性药物者,或有肾脏病史者;③有血液系统疾病、肝病、肿瘤或自身免疫性疾病者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集及评分:收集入院时受试者性别、年龄、体质量指数(BMI)、病程、诱因、心率、基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病);对脓毒症 AKI 组和脓毒症组患者进行急性生理学与慢性健康状况Ⅱ

(APACHE Ⅱ) 评分、序贯器官衰竭评估(SOFA) 评分。

1.3.2 肾损伤指标检测:于患者入院 24 h 内、健康对照组体检时采集清晨空腹肘静脉血 10 ml,离心分离血清(约 5 ml) -70℃ 保存。取部分血清解冻(约 2 ml),以全自动生化仪(北京奕瑞祥科技公司, HF-240) 检测血清胱抑素 C(Cys-C)、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN) 水平;酶联免疫吸附试剂盒(上海润裕生物公司, YH1165、YH1053) 检测血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肾损伤分子-1(KIM-1) 水平。

1.3.3 血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平检测:采用荧光定量 PCR 法检测 lncRNA CRNDE。取部分血清解冻(约 1.5 ml), TRIzol 试剂盒(美国 Invitrogen 公司, SG-6138) 从血清中提取总 RNA,用逆转录试剂盒(西安热默尔生物公司, 2039M) 合成单链 cDNA。在实时 PCR 系统(珠海市祥臻生物公司, Mx3005P) 中使用 PCR 反应混合物(美国 Invitrogen 公司, SG-7128) 进行扩增。扩增体系 35 μl 包括:PCR 反应混合物 13 μl, 上下游引物各 2 μl, cDNA 3 μl, 额外补充双蒸水至 35 μl。反应条件:96℃ 处理 190 s、95℃ 持续 14 s 变性, 69℃ 持续 21 s 退火, 75℃ 持续 19 s 延伸, 共 43 个循环。西安热默尔生物公司对引物进行合成, 引物序列如下, lncRNA CRNDE 上游:5'-TGAAGGAAGGAAGTGGTGGTGCA-3', 下游:5'-ACCAGTGGCATCCTACAAGATTC-3'; GAPDH 上游:5'-CGTCGTATTGGATTAGG-3', 下游:5'-GAGCTTGACTTAGCCTTG-3'。以 GAPDH 为内参, 2^{-ΔΔCt} 法计算 lncRNA CRNDE 相对表达量。

采用 ELISA 法测定血清 SIRT1 水平。取剩余的血清解冻(约 1.5 ml), 按照试剂盒(上海润裕生物公司, YH5109) 说明书, 使用酶标仪(珠海市祥臻生物公司, Gemini XPS) 测定 SIRT1 于 450 nm 处的吸光度, 计算 SIRT1 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 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^2 检验; 正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较行 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间进一步两两比较行 LSD- t 检验; Pearson 法分析脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平与 APACHE Ⅱ 评分、SOFA 评分、肾损伤指标的相关性; 多因素 Cox 回归分析脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的影响因素; 受试者工作特征(ROC) 曲线评价血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 预测脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的价值, 曲线下面积(AUC) 比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床资料、病情评分和肾损伤指标比较 3

组性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与健康对照组比较,脓毒症组心率、Cys-C 显著升高 ($P<0.05$),脓毒症 AKI 组心率、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 显著升高 ($P<0.05$)。与脓毒症组比较,脓毒症 AKI 组病程、诱因、心率、高血压史比例、糖尿病史比例、冠心病史比例差异无统计学意义 ($P>0.05$),APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 显著升高 ($P<0.05$),见表 1。

2.2 3 组血清 lncRNA CRNDE 和 SIRT1 水平比较
健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组血清 lncRNA CRNDE 水平依次升高, SIRT1 水平依次降低 ($P<0.01$),见表 2。

表 2 健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组血清 lncRNA CRNDE 和 SIRT1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum lncRNA CRNDE and SIRT1 levels among healthy control group, sepsis group, and sepsis AKI group

组 别	例数	lncRNA CRNDE	SIRT1($\mu\text{g/L}$)
健康对照组	102	1.00 $\pm$ 0.04	15.08 $\pm$ 3.37
脓毒症组	93	2.59 $\pm$ 0.33 ^a	11.04 $\pm$ 2.28 ^a
脓毒症 AKI 组	102	4.61 $\pm$ 0.58 ^{ab}	7.13 $\pm$ 1.45 ^{ab}
F 值		2 222.437	257.866
P 值		<0.001	<0.001

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

表 1 健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组临床资料、病情评分和肾损伤指标比较

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

项 目	健康对照组 ($n=102$)	脓毒症组 ($n=93$)	脓毒症 AKI 组 ($n=102$)	$\chi^2/t/F$ 值	P 值
男[例(%)]	58(56.86)	53(56.99)	61(59.80)	0.228	0.892
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	56.81 $\pm$ 7.03	56.98 $\pm$ 6.83	57.26 $\pm$ 7.18	0.107	0.899
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	21.98 $\pm$ 2.35	21.85 $\pm$ 2.46	22.37 $\pm$ 2.63	1.176	0.310
病程($\bar{x}\pm s$,d)	—	7.06 $\pm$ 1.04	7.31 $\pm$ 1.15	1.587	0.114
诱因[例(%)]	肺炎	10(10.75)	13(12.74)	0.186	0.667
	消化系统感染	—	27(29.03)		
	腹膜炎	—	16(17.20)		
	多发伤	—	23(24.73)		
	其他	—	17(18.28)		
心率($\bar{x}\pm s$,次/min)	81.59 $\pm$ 7.16	103.28 $\pm$ 11.53 ^a	105.72 $\pm$ 12.84 ^a	153.703	<0.001
合并症[例(%)]	高血压史	33(35.48)	39(38.24)	0.158	0.691
	糖尿病史	—	21(22.58)	0.397	0.529
	冠心病史	—	13(13.98)	0.003	0.959
	—	—	14(13.73)	0.003	0.959
APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$,分)	—	14.69 $\pm$ 2.41	21.75 $\pm$ 4.28 ^b	14.009	<0.001
SOFA 评分($\bar{x}\pm s$,分)	—	7.42 $\pm$ 1.35	11.48 $\pm$ 2.27 ^b	14.997	<0.001
Cys-C($\bar{x}\pm s$,mg/L)	0.78 $\pm$ 0.12	0.93 $\pm$ 0.11 ^a	5.97 $\pm$ 0.89 ^{ab}	3 125.537	<0.001
SCr($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	85.91 $\pm$ 11.86	89.32 $\pm$ 13.37	319.47 $\pm$ 29.56 ^{ab}	4 454.407	<0.001
BUN($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.06 $\pm$ 1.13	5.29 $\pm$ 1.25	16.31 $\pm$ 3.46 ^{ab}	824.747	<0.001
NGAL($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	58.65 $\pm$ 11.04	61.72 $\pm$ 11.37	149.27 $\pm$ 21.58 ^{ab}	1 099.391	<0.001
KIM-1($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	4.31 $\pm$ 0.58	4.48 $\pm$ 0.69	22.37 $\pm$ 6.04 ^{ab}	841.434	<0.001

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

2.3 不同 AKI 分期脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平比较
AKI I 期、II 期、III 期脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE 水平依次升高, SIRT1 水平依次降低 ($P<0.01$),见表 3。

表 3 不同 AKI 分期脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of serum lncRNA CRNDE and SIRT1 levels in AKI patients with different stages of sepsis

组 别	例数	lncRNA CRNDE	SIRT1($\mu\text{g/L}$)
I 期	23	3.08 $\pm$ 0.37	10.71 $\pm$ 2.44
II 期	43	4.55 $\pm$ 0.49 ^a	7.62 $\pm$ 1.61 ^a
III 期	36	5.66 $\pm$ 0.82 ^{ab}	4.26 $\pm$ 0.63 ^{ab}
F 值		126.602	117.367
P 值		<0.001	<0.001

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

2.4 脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分、肾损伤指标的相关性
Pearson 法分析发现,脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE 水平与 SIRT1 呈负相关,与 APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 呈正相关 ($P<0.01$);血清 SIRT1 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 呈负相

关($P<0.01$),见表 4。

表 4 脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分、肾损伤指标的相关性

Tab.4 Correlation analysis between serum lncRNA CRNDE, SIRT1 levels and APACHE II score, SOFA score, and renal injury indicators in AKI patients with sepsis

指 标	lncRNA CRNDE		SIRT1	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
SIRT1	-0.605	<0.001	-	-
APACHE II 评分	0.542	<0.001	-0.526	<0.001
SOFA 评分	0.503	<0.001	-0.514	<0.001
Cys-C	0.489	<0.001	-0.505	<0.001
SCr	0.471	<0.001	-0.493	<0.001
BUN	0.425	<0.001	-0.481	<0.001
NGAL	0.413	<0.001	-0.429	<0.001
KIM-1	0.538	<0.001	-0.519	<0.001

2.5 不同预后脓毒症 AKI 患者临床资料、评分和肾损伤指标比较 2 亚组性别、年龄、BMI、病程、诱因、心率、高血压史比例、糖尿病史比例、冠心病史比例差异无统计学意义($P>0.05$)。死亡亚组 APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 高于生存亚组($P<0.01$),见表 5。

表 5 不同预后脓毒症 AKI 患者临床资料、评分、肾损伤指标比较

Tab.5 Comparison of clinical data, scores, and renal injury indicators of AKI patients with different prognoses of sepsis

项 目	生存亚组 (<i>n</i> =81)	死亡亚组 (<i>n</i> =21)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
男[例(%)]	47(58.02)	14(66.67)	0.518	0.472
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	57.22 $\pm$ 7.14	57.41 $\pm$ 7.33	0.108	0.914
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.41 $\pm$ 2.73	22.22 $\pm$ 2.24	0.294	0.769
病程($\bar{x}\pm s$,d)	7.28 $\pm$ 1.09	7.43 $\pm$ 1.38	0.531	0.597
诱因[例(%)]			0.945	0.331
肺炎	9(11.11)	4(19.05)		
消化系统感染	19(23.46)	6(28.57)		
腹膜炎	15(18.52)	5(23.81)		
多发伤	15(18.52)	4(19.05)		
其他	23(28.40)	2(9.52)		
心率($\bar{x}\pm s$,次/min)	105.52 $\pm$ 12.69	106.49 $\pm$ 13.42	0.309	0.758
合并症[例(%)]				
高血压史	32(39.51)	7(33.33)	0.269	0.604
糖尿病史	20(24.69)	7(33.33)	0.640	0.424
冠心病史	10(12.35)	4(19.05)	0.633	0.426
APACHE II评分($\bar{x}\pm s$,分)	20.16 $\pm$ 4.13	27.88 $\pm$ 4.86	7.356	<0.001
SOFA 评分($\bar{x}\pm s$,分)	10.09 $\pm$ 2.07	16.84 $\pm$ 3.04	12.000	<0.001
Cys-C($\bar{x}\pm s$,mg/L)	4.41 $\pm$ 0.77	11.99 $\pm$ 1.35	33.798	<0.001
SCr($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	308.92 $\pm$ 27.48	360.16 $\pm$ 37.58	7.028	<0.001
BUN($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	14.88 $\pm$ 3.31	21.83 $\pm$ 4.04	8.183	<0.001
NGAL($\bar{x}\pm s$,μg/L)	143.73 $\pm$ 20.25	170.64 $\pm$ 26.71	5.065	<0.001
KIM-1($\bar{x}\pm s$,μg/L)	19.68 $\pm$ 5.79	32.75 $\pm$ 7.00	8.820	<0.001

2.6 不同预后脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE 和 SIRT1 水平比较 与生存亚组比较,死亡亚组血清 lncRNA CRNDE 水平升高,SIRT1 水平降低($P<0.01$),见表 6。

表 6 不同预后脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.6 Comparison of serum lncRNA CRNDE and SIRT1 levels in AKI patients with different prognoses of sepsis

组 别	例数	lncRNA CRNDE	SIRT1(μg/L)
生存亚组	81	4.01 $\pm$ 0.49	7.95 $\pm$ 1.59
死亡亚组	21	6.92 $\pm$ 0.93	3.97 $\pm$ 0.91
<i>t</i> 值		19.668	10.988
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.7 Cox 回归分析脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的影响因素 以脓毒症 AKI 患者 28 d 内是否死亡为因变量(生存=0,死亡=1),以 APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1、lncRNA CRNDE、SIRT1(均为实测值)为自变量进行多因素 Cox 回归分析,发现 APACHE II 评分高、SOFA 评分高、Cys-C 高、SCr 高、BUN 高、NGAL 高、KIM-1 高、lncRNA CRNDE 高均是脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的独立危险因素,SIRT1 高是独立保护因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 7。

表 7 Cox 回归分析脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的影响因素

Tab.7 Cox regression analysis of factors influencing 28 day mortality in AKI patients with sepsis

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
APACHE II评分高	0.692	0.283	5.979	0.014	1.998	1.147~3.479
SOFA 评分高	0.625	0.251	6.200	0.013	1.868	1.142~3.056
Cys-C 高	0.701	0.302	5.388	0.020	2.016	1.115~3.643
SCr 高	0.522	0.198	6.950	0.008	1.685	1.143~2.485
BUN 高	0.673	0.247	7.424	0.006	1.960	1.208~3.181
NGAL 高	0.805	0.328	6.023	0.014	2.237	1.176~4.254
KIM-1 高	0.748	0.285	6.888	0.009	2.113	1.209~3.694
lncRNA CRNDE 高	0.956	0.340	7.906	0.005	2.601	1.336~5.065
SIRT1 高	-0.817	0.235	12.087	0.001	0.442	0.279~0.700

2.8 血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 对脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的预测价值 以血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平为检验变量,以脓毒症 AKI 患者 28 d 内是否死亡为状态变量绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 及两者联合预测脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的 AUC 分别为 0.787、0.816、0.905,其中两者联合预测的 AUC 显著高于 lncRNA CRNDE、SIRT1 单独预测($Z/P=1.758/<0.001$ 、 $1.431/<0.001$),见表 8、图 1。

表 8 血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 对脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的预测价值

Tab.8 The predictive value of serum lncRNA CRNDE and SIRT1 for 28 day mortality in sepsis AKI patients

指 标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
lncRNA CRNDE	5.97	0.787	0.678~0.897	0.739	0.708	0.447
SIRT1	6.03 μg/L	0.816	0.718~0.913	0.826	0.729	0.555
二者联合		0.905	0.833~0.977	0.968	0.699	0.667

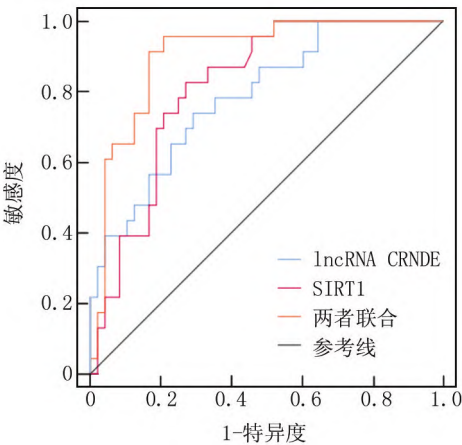


图 1 血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 预测脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of serum lncRNA CRNDE and SIRT1 predicting 28 day mortality in sepsis AKI patients

3 讨论

脓毒症引起的 AKI 是一种具有高病死率的严重并发症,其发病的核心机制包括肾血流动力学异常、免疫细胞激活、炎性化学物质释放和内源性激素下调,进而影响肾小球和肾小管,导致肾损伤^[9]。由于肾脏的代偿和反向恢复功能,AKI 在脓毒症的早期阶段是可以预防的^[10]。因此,寻找能及时准确地反映肾损伤情况的生物标志物,对脓毒症 AKI 病情判断和预后具有重要意义。本研究发现,脓毒症 AKI 组 APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 显著高于脓毒症组,表明脓毒症 AKI 患者病情较重且肾功能出现明显的异常;以上指标为临床上判断脓毒症并发 AKI 的常用指标,但部分指标由于其敏感度和特异度较差,且诊断有一定的滞后性,不能及时、准确地反映肾损伤情况^[11]。

lncRNA CRNDE 参与包括炎性疾病在内的多种病理过程,在脓毒症引发的炎症反应途径中作为调节剂。Yang 等^[12]研究发现,lncRNA CRNDE 在脓毒症患者中上调,且与脓毒症患者的晚期疾病严重程度、炎性

反应和较高的 28 d 病死率相关;Wang 等^[13]研究表明,过表达 lncRNA CRNDE 参与脓毒症发作及其疾病发作过程中的功能失调性炎症反应,与脓毒症患者的寿命缩短有关。此外,Sun 等^[14]发现,抑制 lncRNA CRNDE 表达可改善脓毒症 AKI 小鼠肾组织损伤。本研究发现,健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组血清 lncRNA CRNDE 水平依次升高,脓毒症 AKI 患者随着 AKI 分期的升高血清 lncRNA CRNDE 水平逐渐升高,且 28 d 内死亡的脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE 水平较 28 d 内存活的患者更高,这与上述报道一致^[12-14]。表明 lncRNA CRNDE 参与脓毒症和脓毒症 AKI 的发生,会影响 AKI 病情严重程度及脓毒症 AKI 预后。可能原因是 lncRNA CRNDE 参与脓毒症 AKI 的机制与炎症反应有关,lncRNA CRNDE 可释放炎性细胞因子,触发炎症反应、细胞水肿和坏死,干扰肾功能,引起器官损伤,特别是肾损伤。

SIRT1 是一种蛋白质脱乙酰酶,在胸腺中表达较高,与免疫功能调节有关,可通过调节脓毒症的免疫和炎症反应,以控制多个器官的炎症损伤,最终保护器官和组织免受功能障碍和损伤^[15-16]。SIRT1 的激活对治疗脓毒症具有多种有益作用,Cheng 等^[17]发现脓症患者 SIRT1 水平降低,与脓毒症疾病发生、严重程度和死亡风险具有相关性。Wang 等^[18]报道 SIRT1 表达增加可显著改善脓毒症相关的肺损伤并缓解肺部炎症反应。此外,Deng 等^[19]研究表明 SIRT1 激活可促进自噬,从而减弱脓毒症引起的 AKI。本研究显示,健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组血清 SIRT1 水平依次降低,脓毒症 AKI 患者随着 AKI 分期的升高血清 SIRT1 水平逐渐降低,且 28 d 内死亡的脓毒症 AKI 患者血清 SIRT1 水平较 28 d 内存活的患者更低;与上述研究结果相近^[17-19]。表明 SIRT1 会影响脓毒症和脓毒症 AKI 的发病,其水平降低会导致 AKI 加重影响脓毒症 AKI 患者不良预后。可能原因是脓毒症导致 SIRT1 的泛素化降解,引起炎症反应,导致器官炎症损伤,引发 AKI,而脓毒症 AKI 进一步抑制 SIRT1 表达导致病情进一步加重。

研究发现,lncRNA CRNDE 可负向调控 SIRT1 表达参与骨关节炎软骨修复过程,证实 lncRNA CRNDE 与 SIRT1 间存在靶向调控关系^[20]。APACHE II 评分、SOFA 评分可用于评价脓毒症 AKI 患者病情严重程度,二者水平越高预示着脓毒症 AKI 患者病情越重^[21]。在本研究中脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE 与 SIRT1 呈负相关,且二者均与 APACHE II 评分、SOFA 评分和肾损伤指标存在相关性;提示 lnc-

lncRNA CRNDE 与 SIRT1 可能存在相互作用,共同影响脓毒症 AKI 患者病情和 AKI 损伤程度。进一步研究发现,APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1、lncRNA CRNDE 高均是脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的独立危险因素,SIRT1 高是其独立保护因素,因此临床上要重点关注上述因素,以帮助改善预后。ROC 曲线显示血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 两者联合预测脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的 AUC 显著高于两者各自单独预测,提示两者联合可帮助预测脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡情况,且具有较高价值。

4 结 论

综上,脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE 水平升高,SIRT1 水平下降,二者与 AKI 分期、肾损伤指标及 28 d 内预后相关,可帮助预测 28 d 内死亡情况,对明确脓毒症 AKI 患者病情进展和预后具有重要意义。但 lncRNA CRNDE 与 SIRT1 在脓毒症 AKI 中的具体作用机制还需进一步通过基础实验探究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

马丽:课题设计,设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;王成立:提出研究思路,分析试验数据;李刚:实施研究过程,资料搜集整理;何明森:进行统计学分析,论文审核

参考文献

- [1] 常心怡, 韩艺. 巨噬细胞极化在脓毒症免疫及器官功能障碍中的作用[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2024, 44(7): 985-991. DOI:10.7655/NYDXBNSN240330.
- [2] Pickkers P, Angus DC, Bass K, et al. Phase-3 trial of recombinant human alkaline phosphatase for patients with sepsis-associated acute kidney injury (REVIVAL)[J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50(1): 68-78. DOI: 10.1007/s00134-023-07271-w.
- [3] 贾岚, 毕学青, 孟甲, 等. 脓毒症患者严重急性肾损伤风险因素分析及其时间相关预测模型的建立与验证[J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36(9): 910-916. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240111-00038.
- [4] Zhang F, Luo X, Wang Y, et al. LncRNA PMS2L2 is downregulated in sepsis-induced acute kidney injury and inhibits LPS-induced apoptosis of podocytes[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2023, 48(1): 515-521. DOI: 10.1159/000528053.
- [5] Xu Z, Lin X, Zhu J, et al. Long noncoding RNAs colorectal neoplasia differentially expressed and taurine-upregulated gene 1 are down-regulated in sepsis and positively regulate each other to suppress the apoptosis of cardiomyocytes[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 11369-11375. DOI:10.1080/21655979.2021.2008658.
- [6] Hu Y, Xiang C, Zhang D, et al. Nephroprotective effect of Ginsenoside Rg1 in lipopolysaccharide-induced sepsis in mice through the SIRT1/NF-κB signaling[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2024, 62(1): 13-24. DOI:10.5603/fhc.97140.
- [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] 郭锦洲. 改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)临床实践指南:急性肾损伤[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2013, 22(1): 57-60. DOI:10.3969/j.issn.1006-298X.2013.01.014.
- [9] Zarbock A, Koyner JL, Gomez H, et al. Sepsis-associated acute kidney injury-treatment standard[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 39(1): 26-35. DOI:10.1093/ndt/gfad142.
- [10] 郭佩, 刘文操, 刘燕, 等. 尿液胰岛素样生长因子结合蛋白-7 与金属蛋白酶组织抑制剂-2 在脓毒症急性肾损伤中的应用价值[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(7): 730-734. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.011.
- [11] Li XJ, Liu T, Wang Y. Allicin ameliorates sepsis-induced acute kidney injury through Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *J Nat Med*, 2024, 78(1): 53-67. DOI:10.1007/s11418-023-01745-3.
- [12] Yang J, Liu W, Xu M, et al. Long non-coding RNA CRNDE and toll-like receptor 3 correlate with disease severity, inflammation, and mortality in sepsis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(9): e23360. DOI:10.1002/jcla.23360.
- [13] Wang Y, Xu Z, Yue D, et al. Linkage of lncRNA CRNDE sponging miR-181a-5p with aggravated inflammation underlying sepsis[J]. *Innate Immun*, 2020, 26(2): 152-161. DOI:10.1177/1753425919880946.
- [14] Sun BQ, Sui YD, Huang H, et al. Effect of lncRNA CRNDE on sepsis-related kidney injury through the TLR3/NF-κB pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(23): 10489-10497. DOI: 10.26355/eurev_201912_19688.
- [15] Shehata AH, Anter AF, Ahmed AF. Role of SIRT1 in sepsis-induced encephalopathy: Molecular targets for future therapies[J]. *Eur J Neurosci*, 2023, 58(10): 4211-4235. DOI: 10.1111/ejn.16167.
- [16] 段倩雯, 马源, 董旭鹏, 等. 沉默信息调节因子 2 相关酶 1 参与机体相关调控及脓毒症治疗靶点的研究进展[J]. 中国急救医学, 2023, 43(2): 161-166. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2023.02.015.
- [17] Cheng X, Zhang S, Wen Y, et al. Clinical significance of sirtuin 1 level in sepsis: Correlation with disease risk, severity, and mortality risk[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 54(2): e10271. DOI: 10.1590/1414-431X202010271.
- [18] Wang F, Ma J, Wang J, et al. SIRT1 ameliorated septic associated-lung injury and macrophages apoptosis via inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. *Cell Signal*, 2022, 97: 110398. DOI:10.1016/j.cellsig.2022.110398.
- [19] Deng Z, Sun M, Wu J, et al. SIRT1 attenuates sepsis-induced acute kidney injury via Beclin1 deacetylation-mediated autophagy activation[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 217-229. DOI: 10.1038/s41419-021-03508-y.
- [20] Shi C, Zheng W, Wang J. LncRNA-CRNDE regulates BMSC chondrogenic differentiation and promotes cartilage repair in osteoarthritis through SIRT1/SOX9[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(4): 1881-1890. DOI:10.1007/s11010-020-04047-4.
- [21] 管光辉, 浦秦华, 钱何布. 脓毒症并发急性肾损伤患者血清 MMP-13、VASH-1 水平与预后相关性[J]. 天津医药, 2023, 51(12): 1360-1364. DOI:10.11958/20230928.

(收稿日期: 2024-12-17)