

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.002

脓毒症专题

血清 Tenascin-C、Midkine 在脓毒症并发心肌损伤患者中的表达及临床意义

武冬, 郭筱王, 贾佳, 张骥, 古春昱

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2023-YBSF-159); 陕西省重点研发计划项目 (2018SF-023)

作者单位: 710068 西安, 陕西省人民医院急诊内科

通信作者: 郭筱王, E-mail: 376103894@qq.com



【摘要】目的 探讨血清肌腱蛋白 C (Tenascin-C)、中期因子 (Midkine) 在脓毒症并发心肌损伤 (MI) 患者中的表达及临床意义。方法 选取 2019 年 1 月—2024 年 12 月陕西省人民医院急诊内科收治的脓毒症患者 108 例 (脓毒症组) 和同期健康体检者 54 例 (健康对照组), 根据是否并发 MI 将脓毒症患者分为 MI 亚组 50 例和非 MI 亚组 58 例。采用酶联免疫吸附法检测血清 Tenascin-C、Midkine 水平; 多因素 Logistic 回归分析脓毒症并发 MI 的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 Tenascin-C、Midkine 水平对脓毒症患者并发 MI 的预测价值。结果 与健康对照组比较, 脓毒症组血清 Tenascin-C、Midkine 水平升高 ($t/P=13.460/<0.001$ 、 $13.414/<0.001$); 与非 MI 亚组比较, MI 亚组序贯器官衰竭评估 (SOFA) 评分增加, 肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、Tenascin-C、Midkine 水平升高 ($t/P=4.300/<0.001$ 、 $7.766/<0.001$ 、 $4.406/<0.001$ 、 $5.783/<0.001$ 、 $5.410/<0.001$); 多因素 Logistic 回归分析显示, SOFA 评分高、CK-MB 高、NT-proBNP 高、Tenascin-C 高、Midkine 高为脓毒症并发 MI 的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=1.169(1.015\sim1.348)$ 、 $1.685(1.247\sim2.277)$ 、 $1.003(1.001\sim1.004)$ 、 $1.342(1.134\sim1.589)$ 、 $1.616(1.194\sim2.186)$]; Tenascin-C、Midkine 及二者联合预测脓毒症并发 MI 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.780、0.774、0.874, 二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P=2.601/<0.001$ 、 $2.598/<0.001$)。结论 血清 Tenascin-C、Midkine 水平升高与脓毒症患者并发 MI 有关, 二者联合检测对脓毒症并发 MI 具有较高的预测价值。

【关键词】 脓毒症; 心肌损伤; 肌腱蛋白 C; 中期因子; 预测

【中图分类号】 R631; R542.2

【文献标识码】 A

The expression and clinical significance of serum Tenascin-C and Midkine in patients with sepsis complicated with myocardial injury Wu Dong, Guo Xiaowang, Jia Jia, Zhang Ji, Gu Chunyu. Department of Emergency, Shaanxi Provincial People's Hospital, Shaanxi, Xi'an 710068, China

Funding program: Key Research and Development Program of Shaanxi Province (2023-YBSF-159); Key Research and Development Program of Shaanxi Province (2018SF-023)

Corresponding author: Guo Xiaowang, E-mail: 376103894@qq.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression and clinical significance of serum Tenascin-C and Midkine in patients with sepsis complicated with myocardial injury (MI). **Methods** A total of 108 patients with sepsis (sepsis group) and 54 healthy volunteers (healthy control group) admitted to the Department of Emergency Medicine of Shaanxi Provincial People's Hospital from January 2019 to December 2024 were selected. Sepsis patients were divided into MI subgroup and non-MI subgroup according to whether they were complicated with MI. The levels of serum Tenascin-C and Midkine were detected by enzyme-linked immunosorbent assay; Multivariate unconditional Logistic regression analysis was used to analyze the factors of sepsis complicated with MI; ROC curve was used to analyze the predictive value of serum Tenascin-C, Midkine levels and other influencing indicators for sepsis complicated with MI. **Results** Compared with the healthy control group, the levels of serum Tenascin-C and Midkine in the sepsis group were increased ($t=13.460, 13.414$, all $P<0.001$); the incidence of MI in patients with sepsis was 46.30% (50/108); Compared with the non-MI subgroup, the levels of serum Tenascin-C and Midkine in the MI subgroup were increased ($t=5.783, 5.410$, $P<0.001$). Sequential organ failure assessment (SOFA) score, creatine kinase isoenzyme (CK-MB), N-terminal pro-brain natriuretic peptide, Tenascin-C and Midkine were independent risk factors for sepsis complicated with MI [$OR(95\%CI)=1.169(1.015\sim1.348), 1.685(1.247\sim2.277), 1.003(1.001\sim1.004), 1.342(1.134\sim1.589)$,

1.616(1.194–2.186)]; the areas under the curve of Tenascin-C, Midkine and their combination in predicting sepsis complicated with MI were 0.780, 0.774 and 0.874, respectively, the combination of the two was superior to their respective predictive efficacy ($Z/P=2.601/<0.001$, $2.598/<0.001$). **Conclusion** The increase of serum Tenascin-C and Midkine levels is related to sepsis complicated with MI, and the combination of the two has a high predictive value for sepsis complicated with MI.

【Key words】 Sepsis; Myocardial injury; Tenascin-C; Midkine; Prediction

脓毒症是由宿主对感染反应失调而引起的一种危及生命的器官功能障碍,我国重症监护室脓毒症患病率为 25.5%,病死率为 40%,造成了巨大的经济和医疗负担^[1-2]。心肌损伤(myocardial injury, MI)是脓毒症过程中常见的器官功能障碍,其预后较单纯脓毒症或 MI 患者更差,脓毒症 MI 发生率可达 40%~50%,而病死率高达 70%~90%^[3-4]。因此早期预测脓毒症并发 MI 尤为重要。炎症反应、氧化应激、细胞外基质重构等参与脓毒症并发 MI 过程^[5]。肌腱蛋白 C(Tenascin-C)是一种六聚体糖蛋白,参与促进炎症反应和细胞外基质重构^[6]。Meijer 等^[7]报道,脓症患者血浆 Tenascin-C 水平升高,且随着器官衰竭数量增加而升高。中期因子(Midkine)是一种肝素结合分子,能促进炎症反应、氧化应激^[8]。Gao 等^[9]报道,血清 Midkine 水平升高与脓症患者病情加重及预后不良有关。然而,关于血清 Tenascin-C、Midkine 在脓毒症并发 MI 患者中的表达及临床意义报道较少。现分析脓毒症并发 MI 患者血清 Tenascin-C、Midkine 水平变化及其对脓毒症并发 MI 的预测价值,以期降低脓毒症并发 MI 风险提供更多依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2024 年 12 月陕西省人民医院急诊内科收治的脓症患者 108 例(脓毒症组),男 73 例、女 35 例,年龄 24~84(56.25 ± 10.74)岁;感染部位:呼吸系统 28 例,血液系统 37 例,消化系统 14 例,神经系统 12 例,泌尿系统 10 例,其他 7 例;基础疾病:高血压 35 例,糖尿病 22 例,冠心病 13 例。另选取医院同期健康体检者 54 例(健康对照组),男 38 例、女 16 例,年龄 21~75(55.42 ± 8.63)岁。2 组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准通过(2019-013-02),受试者或家属知情自愿签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①入住监护室时间 ≥ 24 h;②有完整的临床资料;③年龄 >18 岁;④脓毒症符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[10]诊断标准。(2)排除标准:①恶性肿瘤患者;②合并急性心肌炎、心肌病、急性心肌梗死等器质

性心脏病者;③合并其他脓毒症相关器官损害;④妊娠及哺乳期妇女;⑤行心肺复苏、电除颤、直流电复律者;⑥血液系统疾病者;⑦心脏手术史;⑧自身免疫系统疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Tenascin-C、Midkine 水平检测:采集脓症患者入院即刻和健康体检者体检时静脉血 3 ml,离心留取上清后采用酶联免疫吸附法检测 Tenascin-C(试剂盒购自上海威奥生物科技有限公司,货号:EH6472M)、Midkine[试剂盒购自北京普利莱(APPLY-GEN)基因技术有限公司,货号:AZ0333]水平。

1.3.2 MI 诊断和分组:肌钙蛋白 I ≥ 0.04 $\mu\text{g/L}$ 诊断为 MI^[11]。根据脓症患者住院期间是否并发 MI 分为 MI 亚组 50 例和非 MI 亚组 58 例。

1.4 统计学方法 选用 R 语言 4.33 软件处理数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用 χ^2 检验;多因素 Logistic 回归分析脓毒症并发 MI 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Tenascin-C、Midkine 水平对脓症患者并发 MI 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 Tenascin-C、Midkine 水平比较 与健康对照组比较,脓毒症组患者血清 Tenascin-C、Midkine 水平升高($P<0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组与脓毒症组患者血清 Tenascin-C、Midkine 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of serum Tenascin-C and Midkine levels between healthy control group and sepsis group patients

组别	例数	Tenascin-C	Midkine
健康对照组	54	16.25 ± 3.12	0.63 ± 0.17
脓毒症组	108	24.90 ± 5.01	1.09 ± 0.26
t 值		13.460	13.414
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组患者临床资料和血清 Tenascin-C、Midkine 水平比较 108 例脓症患者 MI 并发率为 46.30% (50/108)。与非 MI 亚组比较,MI 亚组 SOFA 评分增

加,CK-MB、NT-proBNP、Tenascin-C、Midkine 水平升高 ($P<0.01$),见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析脓毒症并发 MI 的影响因素 以脓症患者并发 MI 为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:SOFA 评分高、CK-MB 高、NT-proBNP 高、Tenascin-C 高、Midkine 高为脓毒症并发 MI 的独立危险因素($P<0.05$ 或 0.01),见表 3。

2.4 血清 Tenascin-C、Midkine 水平对脓症患者并发 MI 的预测价值 绘制血清 Tenascin-C、Midkine 水平预测脓症患者并发 MI 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:Tenascin-C、Midkine 及二者联合预测脓毒症并发 MI 的曲线下面积分别为 0.780、0.774、0.874,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=2.601/<0.001$ 、 $2.598/<0.001$),见表 4 和图 1。

表 3 脓症患者并发 MI 的多因素 Logistic 回归分析

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of sepsis patients with concurrent MI

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-20.548	4.259	23.278	<0.001	<0.001	-
SOFA 评分高	0.157	0.073	4.659	0.031	1.169	1.015~1.348
CK-MB 高	0.522	0.154	11.536	0.001	1.685	1.247~2.277
NT-proBNP 高	0.003	0.001	9.320	0.002	1.003	1.001~1.004
Tenascin-C 高	0.294	0.086	11.728	0.001	1.342	1.134~1.589
Midkine 高	0.480	0.154	9.676	0.002	1.616	1.194~2.186

表 4 血清 Tenascin-C、Midkine 水平对脓症患者并发 MI 的预测价值

Tab.4 The predictive value of serum Tenascin-C and Midkine levels for MI in sepsis patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
Tenascin-C	26.64 $\mu\text{g/L}$	0.780	0.690~0.854	0.820	0.603	0.423
Midkine	1.13 $\mu\text{g/L}$	0.774	0.683~0.849	0.760	0.724	0.484
二者联合		0.874	0.797~0.930	0.900	0.724	0.624

表 2 MI 亚组与非 MI 亚组临床资料和血清 Tenascin-C、Midkine 水平比较

Tab.2 Comparison of clinical data and serum Tenascin-C and Midkine levels between MI subgroup and non-MI subgroup

项 目		非 MI 亚组($n=58$)	MI 亚组($n=50$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	41(70.69)	32(64.00)	0.549	0.459
	女	17(29.31)	18(36.00)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		54.47 $\pm$ 9.29	58.32 $\pm$ 11.97	1.882	0.063
吸烟史[例(%)]		23(39.66)	24(48.00)	0.761	0.383
饮酒史[例(%)]		20(34.48)	24(48.00)	2.032	0.154
基础疾病[例(%)]	高血压	17(29.31)	18(36.00)	0.549	0.459
	糖尿病	10(17.24)	12(24.00)	0.746	0.385
	冠心病	6(10.34)	7(14.00)	0.339	0.561
体温($\bar{x}\pm s$, $^{\circ}\text{C}$)		37.20 $\pm$ 1.15	37.16 $\pm$ 1.17	0.172	0.864
心率($\bar{x}\pm s$,次/min)		120.60 $\pm$ 22.86	123.80 $\pm$ 22.48	0.730	0.467
感染部位[例(%)]	呼吸系统	17(29.31)	11(22.00)	1.605	0.901
	血液系统	18(31.03)	19(38.00)		
	消化系统	7(12.07)	7(14.00)		
	神经系统	7(12.07)	5(10.00)		
	泌尿系统	6(10.34)	4(8.00)		
	其他	3(5.17)	4(8.00)		
APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$,分)		19.22 $\pm$ 7.57	21.76 $\pm$ 7.93	1.701	0.092
SOFA 评分($\bar{x}\pm s$,分)		7.97 $\pm$ 3.11	11.02 $\pm$ 4.24	4.300	<0.001
血肌酐($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)		80.91 $\pm$ 26.41	88.46 $\pm$ 21.46	1.612	0.110
血尿酸($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)		360.85 $\pm$ 168.52	402.51 $\pm$ 176.06	1.255	0.212
血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)		106.94 $\pm$ 23.08	101.51 $\pm$ 30.06	1.060	0.291
降钙素原($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)		10.96 $\pm$ 4.88	12.76 $\pm$ 5.80	1.752	0.083
白细胞计数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)		12.77 $\pm$ 5.09	13.21 $\pm$ 5.02	0.451	0.653
血小板计数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)		200.58 $\pm$ 77.80	174.81 $\pm$ 65.46	1.846	0.068
CK-MB($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)		3.26 $\pm$ 1.17	6.52 $\pm$ 2.94	7.766	<0.001
NT-proBNP($\bar{x}\pm s$,ng/L)		1315.60 $\pm$ 494.17	1849.57 $\pm$ 754.30	4.406	<0.001
Tenascin-C($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)		22.64 $\pm$ 4.70	27.54 $\pm$ 4.00	5.783	<0.001
Midkine($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)		0.98 $\pm$ 0.25	1.22 $\pm$ 0.21	5.410	<0.001

注:APACHE II.急性生理和慢性健康评估 II;SOFA.序贯器官衰竭评估;CK-MB.肌酸激酶同工酶;NT-proBNP.N 末端脑钠肽前体。

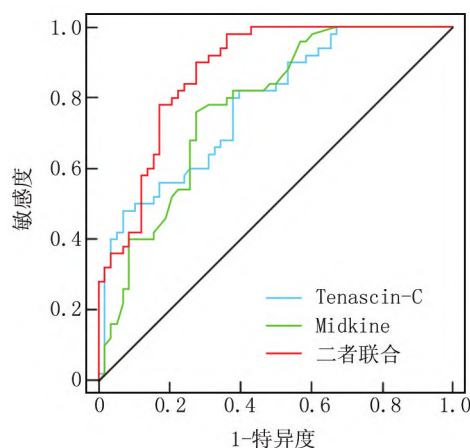


图1 血清 Tenascin-C、Midkine 水平预测脓毒症患者并发 MI 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting MI in sepsis patients based on serum Tenascin-C and Midkine levels

3 讨论

脓毒症引发的免疫反应过度激活,能释放大量炎性介质损伤心脏等多个器官功能,同时炎症反应还能通过损伤血管内皮功能引起全身微血管血流灌注障碍,心脏作为微血管丰富的器官,更易受到血流灌注障碍的影响,进而导致 MI 发生^[12]。脓毒症并发 MI 可导致心脏功能障碍或心脏衰竭,影响其他器官的血流灌注,从而增加脓毒症患者多器官功能障碍和死亡风险^[3-4]。目前脓毒症并发 MI 尚无统一诊断标准,临床上多以 MI 标志物如肌钙蛋白 I、肌钙蛋白 T、CK-MB、NT-proBNP/BNP 升高进行诊断,但这些指标通常于心肌出现损伤后而升高,无法实现早期预测^[13]。因此,有必要寻找其他影响脓毒症并发 MI 的相关指标,对早期预测其发生和改善患者预后具有重要意义。

脓毒症并发 MI 的机制复杂,涉及炎症反应、氧化应激、细胞外基质重构等多个生物过程,炎症反应、氧化应激能损伤心肌细胞,诱导心肌细胞凋亡、细胞外基质重构和纤维化,从而促进脓毒症并发 MI 的发生发展^[5]。Tenascin-C 是一种由成纤维细胞、平滑肌细胞、内皮细胞等细胞表达的细胞外基质糖蛋白,能够通过细胞表面整合素结合,激活多个信号通路促进炎症反应,并调控细胞外基质分泌促进细胞外基质重构^[14]。研究表明,Tenascin-C 在脓毒症小鼠模型中高表达,并能通过激活 Toll 样受体 4 信号通路,促进全身性炎症反应,抑制 Tenascin-C 表达能够显著减少促炎因子的表达,从而减轻脓毒症小鼠的全身炎症反应^[15-16]。这些研究表明,Tenascin-C 在脓毒症过程中起着重要的作用。在心肌炎和炎性心肌病小鼠模型

中,Tenascin-C 高表达可增加心肌炎性细胞的浸润,进一步加剧 MI^[17]。此外,在缺氧诱导的小鼠心脏损伤模型中,Tenascin-C 通过诱导心肌纤维化和心肌细胞凋亡,导致心脏功能严重损害^[18]。这表明 Tenascin-C 也在 MI 中起着重要作用。Xu 等^[19]报道,血清 Tenascin-C 水平升高与多器官功能障碍危重症患者预后较差相关。故推测 Tenascin-C 可能与脓毒症并发 MI 相关。本研究发现,脓毒症患者的血清 Tenascin-C 水平显著升高,这与以往的研究结果一致。且血清 Tenascin-C 水平每升高 1 $\mu\text{g/L}$,脓毒症并发 MI 的风险增加 0.342,说明血清 Tenascin-C 水平升高与脓毒症并发 MI 风险增加有关。Tenascin-C 通过与细胞表面整合素结合,激活 Toll 样受体 4 信号通路,增强炎症因子的分泌,进而加剧脓毒症引发的全身炎症反应,导致心肌细胞损伤和凋亡,从而增加 MI 的风险^[20]。此外,Tenascin-C 还促进成纤维细胞和肌成纤维细胞的增殖与迁移,促进细胞外基质成分的释放,进一步引起心肌纤维化,损害心肌功能,从而加重 MI 的发生^[21]。

Midkine 是由成纤维细胞、平滑肌细胞、内皮细胞、免疫细胞等多种细胞在受到感染、炎症反应、氧化应激等刺激后表达的一种糖蛋白,能通过与细胞表面受体结合促进炎症反应,刺激细胞内氧化应激相关酶增强活性氧生成,与炎症反应和氧化应激密切相关^[8]。Midkine 在脓毒症小鼠中高表达,能通过增强活性氧产生促进肺血管内皮损伤^[22]。Hohlstein 等^[23]发现,血清 Midkine 水平在脓毒症患者中升高,说明 Midkine 在脓毒症过程中起着重要的作用。自身免疫性心肌炎小鼠中,Midkine 能通过促进心肌中性粒细胞浸润和中性粒细胞胞外陷阱,加剧心肌炎性反应^[24];沉默 Midkine 能通过减弱氧化应激来改善血管紧张素 II 诱导的心脏肥大,从而改善小鼠心脏功能^[25]。Chang 等^[26]报道,脓毒症患者血浆 Midkine 水平升高与 28 d 病死率增加及肺功能、肾功能降低有关。故推测 Midkine 水平升高可能与脓毒症并发 MI 相关。本研究发现,脓毒症患者的血清 Midkine 水平显著升高,这与以往的研究结果一致。且血清 Midkine 水平每升高 1 $\mu\text{g/L}$,脓毒症并发 MI 的风险增加 0.616,说明血清 Midkine 水平升高与脓毒症并发 MI 风险增加有关。其原因可能是,Midkine 能通过结合细胞表面受体,激活炎症反应信号通路,促进大量炎症因子释放和增强心肌免疫细胞浸润,诱导心肌细胞凋亡和坏死,从而增加 MI 的发生风险;同时 Midkine 还可通过激活氧化应激相关酶,促进活性氧大量产生,进一步损伤心肌细胞,并诱导心肌细胞凋亡和纤维化,导致脓毒症并发 MI 风险

增加^[27]。

本研究还发现,除了 MI 标志物外,SOFA 评分还与脓毒症并发 MI 有关,考虑与 SOFA 评分增加反映多器官功能障碍有关^[28]。本研究 ROC 曲线显示,Tenascin-C、Midkine 及二者联合预测脓毒症并发 MI 的 AUC 分别为 0.780、0.774、0.874,二者联合优于各自单独预测效能。这提示血清 Tenascin-C、Midkine 水平有助于预测脓毒症并发 MI,而联合检测血清 Tenascin-C、Midkine 水平具备更高的预测效能。

4 结 论

综上所述,血清 Tenascin-C、Midkine 水平升高是脓毒症并发 MI 的独立危险因素,二者联合预测脓毒症并发 MI 的价值较高。但本研究样本量有限,未深入探讨 Tenascin-C、Midkine 在脓毒症并发 MI 中的具体作用机制;未来研究可通过多中心、大样本研究进一步验证,并结合细胞和动物实验深入分析 Tenascin-C、Midkine 参与脓毒症并发 MI 的机制,从而提升血清 Tenascin-C、Midkine 水平的临床应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

武冬:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;郭筱王:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;贾佳:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;张骥:进行统计学分析;古春昱:实施研究过程,资料搜集整理,论文撰写

参考文献

- [1] Lei S, Li X, Zhao H, et al. Prevalence of sepsis among adults in China: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 977094. DOI: 10.3389/fpubh.2022.977094.
- [2] Weng L, Xu Y, Yin P, et al. National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China [J]. *Crit Care*, 2023, 27 (1): 84. DOI: 10.1186/s13054-023-04385-x.
- [3] 陈春燕,程伟,钟仕利,等.超声心动图参数联合血清学指标预测脓毒症患者心肌损伤的临床价值[J]. *临床超声医学杂志*, 2022, 24(9): 672-676. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2022.09.008.
- [4] Xu KZ, Xu P, Li JJ, et al. Predictors and nomogram of in-hospital mortality in sepsis-induced myocardial injury: A retrospective cohort study [J]. *BMC Anesthesiol*, 2023, 23 (1): 230. DOI: 10.1186/s12871-023-02189-8.
- [5] Bi CF, Liu J, Yang LS, et al. Research progress on the mechanism of sepsis induced myocardial injury [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 4275-4290. DOI: 10.2147/JIR.S374117.
- [6] Abedsaeidi M, Hojjati F, Tavassoli A, et al. Biology of Tenascin C and its role in physiology and pathology [J]. *Curr Med Chem*, 2024, 31(19): 2706-2731. DOI: 10.2174/0929867330666230404124229.
- [7] Meijer MT, Uhel F, Cremer OL, et al. Tenascin C plasma levels in critically ill patients with or without sepsis: A multicenter observational study [J]. *Shock*, 2020, 54 (1): 62-69. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001481.

- [8] Neumaier EE, Rothhammer V, Linnerbauer M. The role of midkine in health and disease [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1310094. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1310094.
- [9] Gao L, Liu Q, Kuang Z, et al. Relationship between serum Midkine and Omentin-1 levels and the severity of sepsis in patients and their prognostic value [J]. *Libyan J Med*, 2024, 19 (1): 2383025. DOI: 10.1080/19932820.2024.2383025.
- [10] 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]. *感染、炎症反应、修复*, 2019, 20 (1): 3-22. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2019.01.001.
- [11] 张翠翠,元志玲,孙强,等.重症监护室脓毒症相关性心肌损伤患者 28 d 病死率的危险因素 [J]. *中国医师杂志*, 2023, 25 (8): 1165-1169. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20230426-00575.
- [12] 廖夕茗,杨国辉.凝血功能紊乱在脓毒症心肌损伤发病机制中作用研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23 (8): 1002-1005, 1010. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.021.
- [13] 杨绍礼,陈立文,沈华,等.脓毒症心肌病诊断及预后标志物的研究进展 [J]. *实用老年医学*, 2024, 38 (7): 748-752. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2024.07.024.
- [14] Cheong S, Peng Y, Lu F, et al. Structural extracellular matrix-mediated molecular signaling in wound repair and tissue regeneration [J]. *Biochimie*, 2025, 229: 58-68. DOI: 10.1016/j.biochi.2024.10.003.
- [15] Piccinini AM, Midwood KS. Endogenous control of immunity against infection: Tenascin-C regulates TLR4-mediated inflammation via microRNA-155 [J]. *Cell Rep*, 2012, 2 (4): 914-926. DOI: 10.1016/j.celrep.2012.09.005.
- [16] Uddin MJ, Li CS, Joe Y, et al. Carbon monoxide inhibits Tenascin-C mediated inflammation via IL-10 expression in a septic mouse model [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 613249. DOI: 10.1155/2015/613249.
- [17] Tajiri K, Yonebayashi S, Li S, et al. Immunomodulatory role of Tenascin-C in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 624703. DOI: 10.3389/fimmu.2021.624703.
- [18] Cheng H, Li L, Xue J, et al. TNC accelerates hypoxia-induced cardiac injury in a METTL3-dependent manner [J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(3): 591. DOI: 10.3390/genes14030591.
- [19] Xu Y, Li N, Gao J, et al. Elevated serum tenascin-c predicts mortality in critically ill patients with multiple organ dysfunction [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 759273. DOI: 10.3389/fmed.2021.759273.
- [20] Xu M, Ye Z, Zhao X, et al. Deficiency of tenascin-C attenuated cardiac injury by inactivating TLR4/NLRP3/caspase-1 pathway after myocardial infarction [J]. *Cell Signal*, 2021, 86: 110084. DOI: 10.1016/j.cellsig.2021.110084.
- [21] Bhattacharyya S, Midwood KS, Varga J. Tenascin-C in fibrosis in multiple organs: Translational implications [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2022, 128: 130-136. DOI: 10.1016/j.semedb.2022.03.019.
- [22] Xu JY, Chang W, Sun Q, et al. Pulmonary midkine inhibition ameliorates sepsis induced lung injury [J]. *J Transl Med*, 2021, 19 (1): 91. DOI: 10.1186/s12967-021-02755-z.

(下转 791 页)

- Mol Sci, 2024, 25(11):5924. DOI: 10.3390/ijms25115924.
- [5] 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.ecc.2020.11.010.
- [6] Karkar A, Ronco C. Prescription of CRRT: A pathway to optimize therapy[J]. Ann Intensive Care, 2020, 10(1):32. DOI: 10.1186/s13613-020-0648-y.
- [7] Wu J, Ren J, Liu Q, et al. Effects of changes in the levels of damage-associated molecular patterns following continuous veno-venous hemofiltration therapy on outcomes in acute kidney injury patients with sepsis[J]. Front Immunol, 2019, 9:3052. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03052.
- [8] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron, 2012, 120(4):c179-c184. DOI: 10.1159/000339789.
- [9] 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]. 感染、炎症、修复, 2019, 20(1):3-22. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2019.01.001.
- [10] Jiao Y, Zhang T, Zhang C, et al. Exosomal miR-30d-5p of neutrophils induces M1 macrophage polarization and primes macrophage pyroptosis in sepsis-related acute lung injury[J]. Crit Care, 2021, 25(1):356. DOI: 10.1186/s13054-021-03775-3.
- [11] Wei W, Zhao Y, Zhang Y, et al. The early diagnosis and pathogenic mechanisms of sepsis-related acute kidney injury[J]. Open Life Sci, 2023, 18(1):20220700. DOI: 10.1515/biol-2022-0700.
- [12] 李青霖, 胡新, 毛智, 等. 连续性肾脏替代治疗时机对脓毒症相关急性肾损伤患者 28 天预后的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(9):651-655. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.09.141.
- [13] 朱思敏, 廖小卒, 尹晴, 等. 连续性肾脏替代治疗应用于体外膜氧合患者的研究进展[J]. 中国体外循环杂志, 2024, 22(3):246-250. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.03.16.
- [14] Jin B, Cao D, Yang N, et al. Early high-dose continuous veno-venous hemofiltration alleviates the alterations of CD4⁺ T lymphocyte subsets in septic patients combined with acute kidney injury[J]. Artif Organs, 2022, 46(7):1415-1424. DOI: 10.1111/aor.14199.
- [15] 郑金花, 韦泽丰, 顾申红. 不同时机 CRRT 治疗脓毒症急性肾损伤疗效及对血清炎症因子和肾功能及凝血功能的影响[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(9):1276-1280. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2023.09.019.
- [16] 李爱林, 袁鼎山, 包玉华, 等. 丹红注射液联合肝素治疗脓毒症并发急性肾损伤的效果[J]. 西北药学杂志, 2024, 39(1):111-115. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2407.2024.01.018.
- [17] 雷忠, 张开龙, 殷燕. 连续性肾替代治疗脓毒症并发急性肾损伤患者疗效及其对血清炎症因子影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(9):823-824. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2021.09.023.
- [18] 朱长亮, 黎璞, 刘睿, 等. 不同时机 CRRT 治疗对脓毒症患者炎症指标、血流动力学及预后的影响[J]. 河北医学, 2019, 25(11):1906-1910. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.11.039.
- [19] 侯克龙, 沈骁, 邹磊, 等. 心脏术后并发急性肾损伤的危险因素及预后分析[J]. 中国体外循环杂志, 2022, 20(1):25-29, 43. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.01.07.
- [20] Geng J, Qiu Y, Qin Z, et al. The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients: A systematic review and Bayesian Meta-analysis[J]. J Transl Med, 2021, 19(1):105. DOI: 10.1186/s12967-021-02776-8.
- [21] 魏增玉, 涂福泉, 吴文伟, 等. CVVH 联合 CRRT 对脓毒症伴急性肾功能衰竭患者肾功能损伤的修复作用[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(3):241-245, 250. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.006.
- [22] 周醒, 谢剑锋, 杨毅. 脓毒症相关凝血功能障碍的机制及药物治疗进展[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(2):224-228. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210314-00212.
- [23] Wu S, Xu T, Wu C, et al. Continuous renal replacement therapy in sepsis-associated acute kidney injury: Effects on inflammatory mediators and coagulation function[J]. Asian J Surg, 2021, 44(10):1254-1259. DOI: 10.1016/j.asjsur.2021.02.004.
- [24] 吴相伟, 叶继辉, 孙敏, 等. CRRT 启动时机与脓毒症相关性 AKI 患者预后的关系[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(11):1352-1355. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200304-00206.

(收稿日期:2024-12-23)

(上接 779 页)

- [23] Hohlstein P, Abu Jhaisha S, Yagmur E, et al. Elevated Midkine serum levels are associated with long-term survival in critically ill patients[J]. Int J Mol Sci, 2023, 25(1):454. DOI: 10.3390/ijms25010454.
- [24] Weckbach LT, Grabmaier U, Uhl A, et al. Midkine drives cardiac inflammation by promoting neutrophil trafficking and NETosis in myocarditis[J]. J Exp Med, 2019, 216(2):350-368. DOI: 10.1084/jem.20181102.
- [25] Shi Y, Ge J, Li R, et al. Targeting of midkine alleviates cardiac hypertrophy via attenuation of oxidative stress and autophagy[J]. Peptides, 2022, 153:170800. DOI: 10.1016/j.peptides.2022.170800.
- [26] Chang W, Peng F, Sun Q, et al. Plasma Midkine is associated with 28-day mortality and organ function in sepsis[J]. J Intensive Care Med, 2020, 35(11):1290-1296. DOI: 10.1177/0885066619861580.
- [27] Majaj M, Weckbach LT. Midkine-A novel player in cardiovascular diseases[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:1003104. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1003104.
- [28] 刘梦婷, 钟文宏, 文茵, 等. PCT/PLT 比值对脓毒症心肌损伤的预警价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(8):1071-1076. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.08.010.

(收稿日期:2025-02-16)