

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.11.013

论著 · 临床

血清 AIFM2、UMOD 水平对重症急性胰腺炎并发急性肾损伤的预测价值

刘毓杰, 沈晨, 马鹏飞, 郑幼伟



基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20220031)

作者单位: 471000 河南洛阳, 河南科技大学第一附属医院肝胆外科

通信作者: 郑幼伟, E-mail: dfyzyw@126.com

【摘要】目的 研究重症急性胰腺炎(SAP)患者血清线粒体相关凋亡因子 2(AIFM2)、尿调节素(UMOD)水平对 SAP 患者并发急性肾损伤(AKI)的预测价值。**方法** 选取 2020 年 3 月—2023 年 3 月河南科技大学第一附属医院肝胆外科收治的 SAP 患者 182 例为 SAP 组,根据是否并发 AKI 将 SAP 患者分为 AKI 亚组($n=50$)和非 AKI 亚组($n=132$)。另选取同期医院健康体检者 60 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 AIFM2、UMOD 水平;Pearson 相关性分析血清 AIFM2、UMOD 水平与肾功能指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析 SAP 患者并发 AKI 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 AIFM2、UMOD 水平对 SAP 患者并发 AKI 的预测价值。**结果** SAP 组血清 AIFM2 水平高于健康对照组,血清 UMOD 水平低于健康对照组($t/P=25.618/<0.001, 48.340/<0.001$);182 例 SAP 患者 AKI 发生率为 27.47%(50/182)。AKI 亚组血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、Ranson 评分、血清 AIFM2 高于非 AKI 亚组,血清 UMOD 低于非 AKI 亚组($t/P=45.463/<0.001, 26.748/<0.001, 27.264/<0.001, 18.075/<0.001, 14.273/<0.001$);Pearson 相关性分析显示,AKI 亚组 SAP 患者 Scr、BUN、Cys C 与血清 AIFM2 水平呈正相关($r/P=0.725/<0.001, 0.621/<0.001, 0.637/<0.001$),与血清 UMOD 水平呈负相关($r/P=-0.710/<0.001, -0.636/<0.001, -0.671/<0.001$);多因素 Logistic 回归结果显示,Scr、BUN、Ranson 评分、AIFM2 升高是 SAP 患者并发 AKI 的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.589(1.258\sim 2.006), 1.594(1.252\sim 2.028), 1.451(1.120\sim 1.879), 1.419(1.085\sim 1.856)$],血清 UMOD 升高是独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.628(0.493\sim 0.799)$];血清 AIFM2、UMOD 水平及二者联合预测 SAP 患者并发 AKI 的 AUC 分别为 0.871、0.862、0.938,二者联合的 AUC 大于血清 AIFM2、UMOD 水平单独预测($Z=4.344, 4.840, P$ 均 <0.001)。**结论** SAP 并发 AKI 患者血清 AIFM2 升高、UMOD 降低,均与病情程度有关,二者联合对 SAP 并发 AKI 的发生具有较高的评估价值。

【关键词】 重症急性胰腺炎;急性肾损伤;线粒体相关凋亡因子 2;尿调节素;预测价值**【中图分类号】** R576 **【文献标识码】** A

The predictive value of serum AIFM2 and UMOD levels for acute kidney injury in patients with severe acute pancreatitis Liu Yujie, Shen Chen, Ma Pengfei, Zheng Youwei. Department of Hepatobiliary, First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Henan Province, Luoyang 471000, China

Funding program: Joint Construction Project of Henan Medical Science and Technology Research and Development Program (LHGJ20220031)

Corresponding author: Zheng Youwei, E-mail: dfyzyw@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the levels of serum mitochondrial associated apoptosis factor 2 (AIFM2) and uromodulin (UMOD) in patients with severe acute pancreatitis (SAP), and their predictive value for acute kidney injury (AKI) in SAP. **Methods** One hundred and eighty-two SAP patients (SAP group) treated at the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from March 2020 to March 2023 were selected. Based on whether they had concurrent AKI, the SAP group was divided into a non-AKI group (132 cases) and an AKI group (50 cases), with 60 healthy individuals as the control group during the same period. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect serum AIFM2 and UMOD levels. The evaluation value of serum AIFM2 and UMOD for SAP complicated with AKI was assessed using logistic regression model and receiver operating characteristic curve. **Results** The serum AIFM2 level in the SAP group was higher than that in the control group, and the serum UMOD level was lower than that in the control group ($t=25.618, 48.340, P<0.$

001). The serum AIFM2 level, blood urea nitrogen level, blood creatinine level, and Ranson score in the AKI group were higher than those in the non-AKI group, and the serum UMOD level was lower than that in the non-AKI group ($t/P=45.463/<0.001, 26.748/<0.001, 27.264/<0.001$). The serum creatinine, blood urea nitrogen, cystatin C, and Ranson score of AKI group SAP patients were positively correlated with serum AIFM2 ($r/P=0.725/<0.001, 0.621/<0.001, 0.637/<0.001$) and negatively correlated with serum UMOD ($r/P=-0.710/<0.001, -0.636/<0.001, -0.671/<0.001$). Blood urea nitrogen, blood creatinine, Ranson score, and serum AIFM2 were risk factors for SAP complicated with AKI [OR (95% CI)=1.589 (1.258-2.006), 1.594 (1.252-2.028), 1.451 (1.120-1.879), 1.419 (1.085-1.856)], while serum UMOD was a protective factor [OR(95% CI)=0.628 (0.493-0.799)]. The area under the curve (95% CI) of serum AIFM2 and UMOD combined for the evaluation of SAP complicated AKI was 0.938 (0.889-0.959), which was higher than that of serum AIFM2. UMOD single detection was 0.871 (0.831~0.913) and 0.862 (0.821~0.896) ($Z=4.344, 4.840, P=0.000, 0.000$). **Conclusion** The elevation of serum AIFM2 and the decrease of UMOD in SAP complicated AKI patients are related to the severity of the disease, and the combination of the two has high evaluation value for the occurrence of SAP complicated AKI.

【Key words】 Severe acute pancreatitis; Acute kidney injury; Mitochondrial associated apoptotic factor 2; Urinary regulator; Forecast

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)约占急性胰腺炎的 20%,可伴有多器官功能障碍^[1]。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是常见的 SAP 并发症,可发生于 SAP 病程早期,导致患者休克、多器官功能障碍及死亡^[2]。线粒体相关凋亡因子 2 (apoptosis inducing factor mitochondria associated 2, AIFM2)是一种黄素蛋白氧化还原酶,能结合单链 DNA,参与线粒体膜透化的调节,维持线粒体完整性和细胞增殖^[3]。有学者采用蛋白质组学分析发现,SAP 患者胰腺组织中 AIFM2 蛋白表达显著升高,其能促进胰腺腺泡细胞的凋亡,是新的评估 SAP 患者预后的血清标志物^[4]。尿调节素(uromodulin, UMOD)又称为尿调蛋白,其在内质网糖基化修饰后与磷脂酰肌醇结合,参与促进炎性细胞聚集、活化,发挥免疫调节效应^[5]。研究表明,胰腺腺泡细胞中肝细胞核因子-1 β 的表达下调能够抑制 UMOD 的蛋白表达,导致腺泡细胞溶质转运能力降低,促进细胞凋亡^[6]。目前 SAP 并发 AKI 患者血清 AIFM2、UMOD 水平及临床意义尚不明确。本研究分析 SAP 并发 AKI 患者血清 AIFM2、UMOD 水平,探讨两者的临床意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 3 月—2023 年 3 月河南科技大学第一附属医院肝胆外科收治的 SAP 患者 182 例为 SAP 组,男 98 例、女 84 例;年龄 41~71(56.93 \pm 8.37)岁;体质指数(BMI)18.01~28.89(22.57 \pm 2.11) kg/m²。根据是否并发 AKI 将 SAP 患者分为 AKI 亚组 50 例和非 AKI 亚组 132 例。另选取同期医院健康体检者 60 例为健康对照组,男 34 例、女 26 例;年龄 42~79(55.87 \pm 8.24)岁;BMI 18.10~28.74(22.69 \pm 2.21) kg/m²。2 组性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义

($P>0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2020-0109),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:①SAP 符合《中国急性胰腺炎诊治指南》诊断标准^[7];②AKI 符合国际改善全球肾脏病预后组织制定的 AKI 指南诊断标准^[8];③年龄>18 岁;④发病时间<48 h;⑤在外院未进行任何诊治。(2)排除标准:①慢性胰腺炎、慢性肾小球肾炎及肾病综合征等疾病;②恶性肿瘤、严重免疫缺陷病及长期激素治疗者;③有慢性肾功能衰竭、肾毒性药物使用史或合并严重心、肺及肝功能不全患者;④妊娠期或哺乳期女性。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集 SAP 患者性别、年龄、BMI、疾病史(高血压、糖尿病)、实验室检查指标[白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血淀粉酶(AMS)、胱抑素 C(Cys C)、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)]等。对所有 SAP 患者进行 Ranson 评分,主要根据患者年龄、WBC、FPG、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)进行评估,评分范围 0~11 分,分值越高病情越重^[9]。

1.3.2 血清 AIFM2、UMOD 水平检测:于患者入院时及健康对照组体检当日采集空腹肘静脉血 5 ml,离心收集上层血清待检。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 AIFM2、UMOD 水平。按照 AIFM2 ELISA 试剂盒(上海研纪生物技术有限公司,货号:YQ-53038K)和人 UMOD ELISA 试剂盒(武汉菲恩生物科技公司,货号:EH2197)说明书中的实验步骤进行操作。使用酶

标仪(美国赛默飞公司,型号:Multiskan GO)检测吸光度并计算样品的浓度。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。计数资料以频数或率(%)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,组间比较采用独立样本 *t* 检验;Pearson 相关性分析血清 AIFM2、UMOD 水平与肾功能指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析 SAP 患者并发 AKI 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 AIFM2、UMOD 水平对 SAP 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 AIFM2、UMOD 水平比较 SAP 组血清 AIFM2 水平高于健康对照组,血清 UMOD 水平低于健康对照组($P<0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组与 SAP 组血清 AIFM2、UMOD 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum AIFM2 and UMOD levels between healthy control group and SAP group

组别	例数	AIFM2 (ng/L)	UMOD ($\mu\text{g/L}$)
健康对照组	60	21.30 \pm 6.63	81.27 \pm 13.68
SAP 组	182	64.46 \pm 12.47	24.11 \pm 4.76
<i>t</i> 值		25.618	48.340
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情 SAP 患者临床/病理特征比较 182 例 SAP 患者 AKI 发生率为 27.47% (50/182)。AKI 亚组 SCr、BUN、Ranson 评分、血清 AIFM2 高于非 AKI 亚组,血清 UMOD 低于非 AKI 亚组($P<0.01$);其他资料 2 亚组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 SAP 并发 AKI 患者血清 AIFM2、UMOD 水平与肾功能指标的相关性 Pearson 相关性分析显示,AKI 亚组 SAP 患者 SCr、BUN、Cys C 与血清 AIFM2 水平呈正相关($P<0.01$),与血清 UMOD 水平呈负相关($P<0.01$),见表 3。

表 3 血清 AIFM2、UMOD 水平与肾功能指标的相关性

Tab.3 Correlation between serum AIFM2, UMOD levels and renal function indicators

项目	AIFM2		UMOD	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
SCr	0.725	<0.001	-0.710	<0.001
BUN	0.621	<0.001	-0.636	<0.001
Cys C	0.637	<0.001	-0.671	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 SAP 患者并发 AKI 的影响因素 以 SAP 患者是否并发 AKI 为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),将表 2 中有差异项目作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:SCr、BUN、Ranson 评分、AIFM2 升高是 SAP 患者并发 AKI

表 2 非 AKI 亚组与 AKI 亚组 SAP 患者临床/病理特征比较

Tab.2 Comparison of clinical/pathological characteristics between non AKI subgroup and AKI subgroup SAP patients

项目	非 AKI 亚组 ($n=132$)	AKI 亚组 ($n=50$)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男[例(%)]	70(53.03)	28(56.00)	0.129	0.720
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	56.79 \pm 8.16	57.31 \pm 9.14	0.371	0.711
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m^2)	22.45 \pm 2.12	22.87 \pm 2.36	1.156	0.249
高血压[例(%)]	31(23.49)	14(28.00)	0.397	0.529
糖尿病[例(%)]	20(15.15)	6(12.00)	0.294	0.588
WBC($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	15.22 \pm 3.11	16.03 \pm 3.26	1.548	0.123
Hb($\bar{x}\pm s$,g/L)	130.54 \pm 19.63	128.12 \pm 20.23	0.736	0.463
FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	6.28 \pm 0.70	6.31 \pm 0.73	0.255	0.799
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.92 \pm 0.81	2.98 \pm 0.78	0.451	0.653
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.51 \pm 0.41	1.60 \pm 0.44	1.295	0.197
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.63 \pm 0.31	1.58 \pm 0.29	0.988	0.324
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.30 \pm 0.51	2.38 \pm 0.48	0.960	0.339
AMS($\bar{x}\pm s$,U/L)	597.77 \pm 108.40	631.30 \pm 115.39	1.830	0.069
SCr($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	70.05 \pm 19.22	271.60 \pm 40.38	45.463	<0.001
BUN($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	5.18 \pm 1.28	12.49 \pm 2.36	26.748	<0.001
Cys C($\bar{x}\pm s$,mg/L)	0.86 \pm 0.24	0.92 \pm 0.30	1.402	0.163
Ranson 评分($\bar{x}\pm s$,分)	1.12 \pm 0.36	3.78 \pm 0.96	27.264	<0.001
AIFM2($\bar{x}\pm s$,ng/L)	54.42 \pm 11.78	90.96 \pm 13.21	18.075	<0.001
UMOD($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	27.10 \pm 4.76	16.21 \pm 4.12	14.273	<0.001

的独立危险因素,血清 UMOD 升高是独立保护因素 ($P<0.01$),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 SAP 患者并发 AKI 的影响因素
Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of AKI in SAP patients

项目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
SCr 高	0.463	0.119	15.666	<0.001	1.589	1.258~2.006
BUN 高	0.466	0.123	14.354	<0.001	1.594	1.252~2.028
Ranson 评分高	0.372	0.132	7.942	<0.001	1.451	1.120~1.879
AIFM2 高	0.350	0.137	6.527	<0.001	1.419	1.085~1.856
UMOD 高	-0.466	0.123	14.354	<0.001	0.628	0.493~0.799

2.5 血清 AIFM2、UMOD 水平对 SAP 患者并发 AKI 的预测价值 绘制血清 AIFM2、UMOD 水平单独与联合预测 SAP 患者并发 AKI 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 AIFM2、UMOD 水平及二者联合预测 SAP 患者并发 AKI 的 AUC 分别为 0.871、0.862、0.938,二者联合的 AUC 大于血清 AIFM2、UMOD 水平单独预测 ($Z = 4.344, 4.840, P$ 均 < 0.001),见表 5、图 1。

表 5 血清 AIFM2、UMOD 水平对 SAP 患者并发 AKI 的预测价值

Tab.5 The predictive value of serum AIFM2 and UMOD levels for AKI in SAP patients

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
AIFM2	77.66 ng/L	0.871	0.831~0.918	0.786	0.880	0.666
UMOD	19.72 μ g/L	0.862	0.821~0.896	0.751	0.852	0.603
二者联合		0.938	0.889~0.932	0.886	0.815	0.701

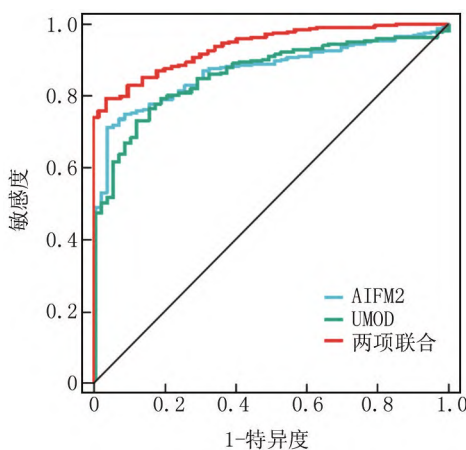


图 1 血清 AIFM2、UMOD 水平预测 SAP 患者并发 AKI 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting AKI in SAP patients based on serum AIFM2 and UMOD levels

3 讨论

急性胰腺炎是突发的消化系统疾病,多具有自限性,部分患者可发展为 SAP。SAP 具有起病急、进展快及预后差等特点,病死率高达 20%^[10]。肾脏是 SAP 最易受累的胰腺外器官之一,SAP 时由于有效循环血容量不足、炎症反应介质释放等因素可引起 AKI 的发生,是导致 SAP 患者高致死率和不良预后的重要因素。寻找能有效评估 SAP 并发 AKI 的血清指标,对于指导 SAP 并发 AKI 的临床诊治具有重要临床意义。

AIFM2 基因位于人类 10 号染色体上,属于 AIF 蛋白家族成员,AIFM2 蛋白定位于线粒体外膜和细胞质,在细胞凋亡过程中诱导 DNA 断裂,促进细胞增殖、侵袭和迁移过程^[11]。研究表明,AIFM2 能够诱导脂质过氧化物及氧自由基的产生,发挥促进细胞凋亡的作用^[12]。本研究中,SAP 患者血清 AIFM2 升高,与既往学者在胰腺炎患者胰腺组织中检测的结果一致^[13],但该研究仅纳入 23 例胰腺炎患者的胰腺组织,样本的代表性存在一定的局限,本研究在加大样本量基础上证实 SAP 患者血清 AIFM2 水平升高,提示 AIFM2 参与 SAP 的疾病过程。研究表明,急性胰腺炎时胰腺腺泡细胞的内质网应激能够上调 P53 基因的表达,p53 蛋白能够结合于 AIFM2 基因的启动子区,AIFM2 的蛋白表达上调能够诱导胰腺腺泡细胞的凋亡,促进胰蛋白酶原的激活,导致急性胰腺炎的疾病进展^[13]。本研究中,SAP 合并 AKI 患者血清 AIFM2 升高更为显著,且 AIFM2 水平与肾功能指标有关,提示 AIFM2 能够促进 SAP 患者 AKI 的发生发展。分析其原因,AIFM2 的表达上调能引起 SAP 患者肾脏组织损伤及炎症反应的发生,引起肾功能障碍,导致 AKI 的发生。研究表明,急性胰腺炎中内质网应激活化转录因子 6 表达明显升高,其能够通过激活并促进 AIFM2 聚集于胰腺腺泡细胞和肾小管上皮细胞中的线粒体,促进细胞凋亡,加重肾脏和胰腺炎症反应损伤及肾组织纤维化程度^[14]。此外,AIFM2 还能够通过自由基链式反应引发脂质膜中多不饱和脂肪酸的过氧化,上调肾小管上皮细胞中 4-羟基壬烯醛的表达,促进氧化应激标志物(如活性氧、丙二醛)和炎症反应标志物(白介素-1 β 、白介素-6 和肿瘤坏死因子- α)的表达,引起肾小管上皮细胞的线粒体功能障碍、氧化应激损伤及细胞凋亡,导致 AKI 的发生^[15]。本研究中,血清 AIFM2 升高是影响 SAP 并发 AKI 发生的危险因素。分析其原因,肾小管上皮细胞中 AIFM2 能够抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 的转录,下调长链酯酰辅酶 A 合成酶 4 的表达,促进细胞膜的脂质过氧化损伤,诱导铁死亡的发生,而下调

AIFM2 的表达后能抑制肾小管上皮细胞的肾小管损伤和铁死亡^[16]。因此, AIFM2 参与促进 SAP 患者 AKI 的发生发展, 是新的 SAP 并发 AKI 的血清标志物。

UMOD 基因位于 16q20, 编码蛋白分子量为 90 kD, 其能促进免疫细胞的聚集活化, 激活细胞表面凝集素和受体—配体依赖信号通路, 参与慢性肾脏病的发生发展^[17]。本研究中, SAP 患者血清 UMOD 水平降低, 这与既往学者在急性胰腺炎中观察的结果相似^[18], 但该研究中血清 UMOD 降低水平高于本研究结果, 其原因可能是本研究纳入的观察对象为 SAP 患者, 血清 UMOD 水平降低更为显著。SAP 患者血清 UMOD 的降低与促炎性细胞因子的表达调控异常有关。研究表明, 急性胰腺炎早期全身炎症反应引起机体白介素 1 β 、白介素 6 等促炎细胞因子的表达上调, 继而激活肾小管上皮细胞中核因子 κ B 和细胞外调节激酶信号通路, 抑制 UMOD mRNA 的转录和蛋白表达, 导致患者血清 UMOD 水平降低^[19-20]。本研究中, SAP 患者血清 UMOD 水平与肾功能指标呈负相关, 提示 UMOD 的水平降低加重 SAP 患者肾功能的损伤。研究表明, UMOD 作为一种肾脏特异性蛋白, 其能够抑制单核细胞、中性粒细胞等炎症细胞的趋化和迁移, 减轻肾组织炎症反应, 而 UMOD 的表达降低能够促进炎症细胞的迁移, 诱导肾小管上皮细胞的凋亡, 加重 SAP 患者肾功能损伤的程度^[21]。动物实验研究表明, 小鼠肾脏缺血再灌注损伤后, 肾小管及血清中 UMOD 的表达降低, 在肾功能恢复期间肾小管细胞向基底外侧部分移位, 血清 UMOD 表达再次逐渐增加, 肾组织炎症反应介质释放和肾小管上皮细胞凋亡均明显减少, 肾功能障碍的程度明显减轻^[22]。本研究中, 血清 UMOD 是 SAP 患者并发 AKI 的保护因素, 提示 UMOD 能够降低 SAP 患者并发 AKI 风险。分析其原因, UMOD 可通过激活未折叠的蛋白质/内质网应激反应途径, 诱导树突状细胞免疫耐受, 减轻 SAP 患者肾组织的炎症反应损伤, 改善患者肾功能状况。研究表明, 在 UMOD 基因突变的小鼠中, F4/80⁺ 和 CD11c⁺ 肾小管上皮细胞能够吞噬 UMOD 和抗 UMOD 抗体免疫复合物, 激活转录因子 5 介导的内质网应激反应通路, 加重肾缺血再灌注损伤后的炎症反应, 促进肿瘤坏死因子等炎症因子的分泌, 导致肾纤维化的发生^[23]。本研究中, 血清 AIFM2、UMOD 联合对 SAP 并发 AKI 评估的曲线下面积较大, 提示血清 AIFM2、UMOD 联合有助于临床早期评估 SAP 并发 AKI 的发生。

综上所述, SAP 并发 AKI 患者血清 AIFM2 升高, 血清 UMOD 降低, 两者与血肌酐、血尿素氮、胱抑素 C

及 Ranson 评分有关, 均参与 SAP 并发 AKI 的发生发展过程。血清 AIFM2、UMOD 联合对 SAP 并发 AKI 的发生具有较高的评估价值, 有利于辅助临床进行早期诊治。本研究存在的局限是未能对 AIFM2、UMOD 参与促进 SAP 患者 AKI 发生的机制进行实验研究, 两者能否成为新的 SAP 并发 AKI 的治疗靶点, 有待今后进行进一步的基础和临床试验研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘毓杰:设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写, 资料搜集整理; 沈晨:实施研究过程, 分析试验数据; 马鹏飞:资料搜集整理, 论文修改, 进行统计学分析; 郑幼伟:提出研究思路, 论文审核

参考文献

- [1] Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10252): 726-734. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6.
- [2] 高其亮, 毛星荐, 吴钢. 急性胰腺炎患者血清 miR-455-3p, miR-141-3p 水平表达与病情严重程度的关系研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2024, 39 (5): 41-46. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.05.008.
- [3] Guo S, Li F, Liang Y, et al. AIFM2 promotes hepatocellular carcinoma metastasis by enhancing mitochondrial biogenesis through activation of SIRT1/PGC-1 α signaling [J]. *Oncogenesis*, 2023, 12 (1): 46-54. DOI: 10.1038/s41389-023-00491-1.
- [4] 曹荣昌. ATF6 上调 AIFM2 促进重症急性胰腺炎腺泡细胞凋亡和损伤的机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2021.
- [5] 顾树江, 张春铭, 盛利, 等. 高血压肾病患者血清尿调节蛋白和胱抑素 C 水平与临床病理特征及预后的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37 (1): 61-66. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.013.
- [6] Ferrè S, Igarashi P. New insights into the role of HNF-1 β in kidney (patho) physiology [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34 (8): 1325-1335. DOI: 10.1007/s00467-018-3990-7.
- [7] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2019 年, 沈阳) [J]. *中华消化杂志*, 2019, 39 (11): 721-730. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.11.001.
- [8] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120 (4): 179-184. DOI: 10.1159/000339789.
- [9] Ong Y, Shelat VG. Ranson score to stratify severity in acute pancreatitis remains valid - Old is gold [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15 (8): 865-877. DOI: 10.1080/17474124.2021.
- [10] Nawacki L, Gluszek S. Hospital mortality rate and predictors in acute pancreatitis in Poland: A single-center experience [J]. *Asian J Surg*, 2024, 47 (1): 208-215. DOI: 10.1016/j.asjsur.2023.07.063.
- [11] Guo S, Li F, Liang Y, et al. AIFM2 promotes hepatocellular carcinoma metastasis by enhancing mitochondrial biogenesis through activation of SIRT1/PGC-1 α signaling [J]. *Oncogenesis*, 2023, 12 (1): 46-57.

- DOI:10.1038/s41389-023-00491-1.
- [12] Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575 (7784):688-692. DOI:10.1038/s41586-019-1705-2.
- [13] Zhou L, Tan JH, Zhou WY, et al. P53 Activated by ER stress aggravates caerulein-induced acute pancreatitis progression by inducing acinar cell apoptosis [J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65 (11):3211-3222. DOI:10.1007/s10620-020-06052-5.
- [14] Tan JH, Cao RC, Zhou L, et al. ATF6 aggravates acinar cell apoptosis and injury by regulating p53/AIFM2 transcription in Severe Acute Pancreatitis [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (18):8298-8314. DOI:10.7150/thno.46934.
- [15] Sharma S, Sharma P, Bailey T, et al. Electrophilic aldehyde 4-Hydroxy-2-Nonenal mediated signaling and mitochondrial dysfunction [J]. *Biomolecules*, 2022, 12 (11):1555-1566. DOI:10.3390/biom12111555.
- [16] Kim DH, Choi HI, Park JS, et al. Farnesoid X receptor protects against cisplatin-induced acute kidney injury by regulating the transcription of ferroptosis-related genes [J]. *Redox Biol*, 2022, 54 (7):1023-1036. DOI:10.1016/j.redox.2022.102382.
- [17] Devuyt O, Bochud M, Olinger E. UMOD and the architecture of kidney disease [J]. *Pflugers Arch*, 2022, 474 (8):771-781. DOI:10.1007/s00424-022-02733-4.
- [18] Chan J, Svensson M, Tannaes TM, et al. Associations of serum uromodulin and urinary epidermal growth factor with measured glomerular filtration rate and interstitial fibrosis in kidney transplantation [J]. *Am J Nephrol*, 2022, 53 (2-3):108-117. DOI:10.1159/000521757.
- [19] Yuan Z, Wang W, Song S, et al. IGFBP1 stabilizes Umod expression through m6A modification to inhibit the occurrence and development of cystitis by blocking NF- κ B and ERK signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 134 (8):1119-1127. DOI:10.1016/j.intimp.2024.111997.
- [20] 赵瑞臣, 次多, 何春娅, 等. 重症急性胰腺炎外周血 miR-9、miR-155 表达水平与淀粉酶、炎性反应及 Th17/Treg 平衡的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (8):795-800. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.08.009.
- [21] 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:10.1016/j.intimp.2024.111997.
- [22] Gerges D, Hevesi Z, Schmidt SH, et al. Tubular epithelial progenitors are excreted in urine during recovery from severe acute kidney injury and are able to expand and differentiate in vitro [J]. *Peer J*, 2022, 20 (10):14110-14225. DOI:10.7717/peerj.14110.
- [23] Plotkin M, O'Brien CA, Goellner J, et al. A uromodulin mutation drives autoimmunity and kidney mononuclear phagocyte endoplasmic reticulum stress [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190 (12):2436-2452. DOI:10.1016/j.ajpath.2020.08.015.

(收稿日期:2024-08-06)

(上接 1345 页)

- [7] Ananya FN, Ahammed MR, Lahori S, et al. Neuroprotective role of Klotho on dementia [J]. *Cureus*, 2023, 15 (6):43-51. DOI:10.7759/cureus.40043.
- [8] 国家卫生健康委办公厅. 阿尔茨海默病的诊疗规范 (2020 年版) [J]. *全科医学临床与教育*, 2021, 19 (1):4-6. DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.001.002.
- [9] 田金洲, 解恒革, 王鲁宁, 等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南 (2020 年版) [J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40 (3):269-283. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.03.001.
- [10] Monteiro AR, Barbosa DJ, Remiao F, et al. Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 211 (2):11-22. DOI:10.1016/j.bcp.2023.115522.
- [11] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10284):1577-1590. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
- [12] Ando M, Nobukawa S, Kikuchi M, et al. Identification of electroencephalogram signals in Alzheimer's disease by multifractal and multi-scale entropy analysis [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15 (3):66-74. DOI:10.3389/fnins.2021.667614.
- [13] Ujma PP, Bódzis R, Dresler M, et al. Multivariate prediction of cognitive performance from the sleep electroencephalogram [J]. *Neuroimage*, 2023, 279 (1):12-19. DOI:10.1016/j.neuroimage.2023.120319.
- [14] Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Cacabelos N, et al. Epigenetic biomarkers as diagnostic tools for neurodegenerative disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23 (1):13-21. DOI:10.3390/ijms23010013.
- [15] Zhang D, Chen S, Xu S, et al. The clinical correlation between Alzheimer's disease and epilepsy [J]. *Front Neurol*, 2022, 13 (1):92-105. DOI:10.3389/fneur.2022.922535.
- [16] Fung TY, Iyaswamy A, Sreenivasamurthy SG, et al. Klotho an autophagy stimulator as a potential therapeutic target for Alzheimer's disease: A review [J]. *Biomedicine*, 2022, 10 (3):705-713. DOI:10.3390/biomedicine10030705.
- [17] Orellana AM, Mazucanti CH, Dos Anjos LP, et al. Klotho increases antioxidant defenses in astrocytes and ubiquitin-proteasome activity in neurons [J]. *Sci Rep*, 2023, 13 (1):15-23. DOI:10.1038/s41598-023-41166-6.
- [18] Park C, Hahn O, Gupta S, et al. Platelet factors are induced by longevity factor klotho and enhance cognition in young and aging mice [J]. *Nat Aging*, 2023, 3 (9):1067-1078. DOI:10.1038/s43587-023-00468-0.
- [19] Wlozczowska O, Perla-Kajún J, Smith AD, et al. Anti-N-homocysteine-protein autoantibodies are associated with impaired cognition [J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2021, 7 (1):159-164. DOI:10.1002/trc2.12159.

(收稿日期:2024-07-30)